

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

Effekte des Phosphodiesterase 10A-Inhibitors TC-E 5005 auf den glattmuskulären Tonus der humanen Prostata

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Melanie Schott

aus

Deggendorf

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Hennenberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andreas Dendorfer
Prof. Dr. Rolf Muschter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2019

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	1
1.2 ANATOMIE DER PROSTATA.....	2
1.2.1 Makroskopischer Aufbau.....	2
1.2.2 Histologischer Aufbau.....	3
1.2.3 Gefäßversorgung und Innervation.....	4
1.3 FUNKTION DER PROSTATA	4
1.3.1 Sekretproduktion.....	4
1.3.2 Sekretemission.....	5
1.3.3 Ejakulation.....	5
1.4 PROSTATITIS.....	5
1.5 PROSTATAKARZINOM.....	7
1.5.1 Epidemiologie	7
1.5.2 Ätiologie	7
1.5.3 Pathophysiologie.....	8
1.5.4 Stadien	9
1.5.5 Diagnostik.....	10
1.5.6 Therapie	10
1.6 BENIGNE PROSTATA HYPERPLASIE	11
1.6.1 Definition und Terminologie	11
1.6.2 Epidemiologie	14
1.6.3 Ätiologie	15
1.7 LUTS	16
1.7.1 Inzidenz und Epidemiologie	17
1.7.2 Ätiologie und Pathophysiologie	17
1.7.3 Symptome	19
1.7.4 Stadien der LUTS	20
1.7.5 Diagnostik.....	22
1.7.6 Allgemeine Therapieoptionen.....	23
1.7.7 Medikamentöse Therapie	24
1.7.8 Nicht-medikamentöse Therapie.....	31
1.8 GLATTE MUSKULATUR UND A ₁ -ADRENOZEPTOREN IN DER PROSTATA.....	35

1.8.1 Glatte Muskulatur der Prostata	35
1.8.2 Vorkommen α_1 -Adrenozeptoren im Prostatagewebe.....	35
1.8.3 α_1 -adrenerge Kontraktion der Prostata	36
1.8.4 Endothelin-vermittelte Kontraktion der Prostata.....	39
1.8.5 Thromboxan-vermittelte Kontraktion der Prostata.....	40
1.8.6 Relaxation glatter Muskulatur.....	40
1.9 PHOSPHODIESTERASEN IN DER UROLOGIE.....	41
1.9.1 Mechanismen der Phosphodiesterase.....	42
1.9.2 Phosphodiesterase und erektile Dysfunktion.....	45
1.9.3 Klinische Anwendung von Phosphodiesterase-Inhibitoren.....	49
1.9.5 Weitere Indikationen für PDE-Inhibitoren in der Urologie.....	51
1.9.6 Die Phosphodiesterase 10A.....	53
2 ZIELSETZUNG.....	55
3 MATERIALIEN UND METHODEN.....	56
3.1 HUMANES PROSTATAGEWEBE.....	56
3.2 ORGANBADVERSUCHE	57
3.2.1 Bezug der Kontraktion auf die KCl-induzierte Kontraktion.....	57
3.2.2 Beschreibung der Organbäder	59
3.2.3 Vorbereitung der Organbäder.....	59
3.3 MYOGRAPHISCHE STIMULATION	60
3.3.1 Electric Field Stimulation (EFS).....	61
3.3.2 Kontraktion mit adrenergen Agonisten.....	61
3.3.3 Kontraktion durch Thromboxan-Analogon U46619	63
3.3.4 Kontraktion durch Endotheline	63
3.4 INHIBITOREN.....	64
3.5 VERSUCHSABLAUF.....	66
3.6 BERECHNUNG DER KONZENTRATIONS- UND FREQUENZ-WIRKUNGSKURVEN	71
3.7 VERWENDETE LÖSUNGEN UND PUFFER.....	71
4 ERGEBNISSE	74
4.1 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE EFS-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	74
4.2 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE NORADRENALIN-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	75
4.3 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE PHENYLEPHRIN-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	76
4.4 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE ENDOTHELIN-1-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	78

4.5 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE ENDOTHELIN-2-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	79
4.6 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE ENDOTHELIN-3-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	80
4.7 EFFEKTE VON TC-E 5005 AUF DIE U46619-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	81
4.8 EFFEKTE VON TADALAFIL AUF DIE EFS-INDUZIERTER KONTRAKTION.....	82
4.9 EFFEKTE EINER KOMBINATION VON TC-E 5005 UND TADALAFIL AUF DIE EFS-INDUZIERTER KONTRAKTION	83
4.10 EFFEKTE EINER KOMBINATION VON TC-E 5005 UND TADALAFIL AUF DIE NORADRENALIN- INDUZIERTER KONTRAKTION	84
5 DISKUSSION.....	85
5.1 GEWEBE	86
5.2 INHIBITOREN.....	87
5.3 VORKOMMEN VON PDE10.....	89
5.4 MÖGLICHE MECHANISMEN DER TC-E 5005-VERMITTELTER KONTRAKTIONSHemmung	90
5.5 URODYNAMISCHE EFFEKTE?.....	91
6 ZUSAMMENFASSUNG	95
7 LITERATURVERZEICHNIS	96
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	109
9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	112
10 TABELLENVERZEICHNIS	115
11 DANKSAGUNG	116
12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	118

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen

Die Prostata ist eine akzessorische, endokrine Drüse des Mannes und stellt ein sehr bedeutendes Organ für das Fachgebiet Urologie dar. Aufgrund ihres altgriechischen Ursprungs von *prostátes*, „Vorsteher, Vordermann“, wird sie auch als Vorsteherdrüse bezeichnet. Die Prostata liegt retrosymphysär kaudal der Harnblase im kleinen Becken und umschließt den Pars prostatica der maskulinen Urethra [1]. An der Symphysis pubis wird sie durch das Ligamentum puboprostaticum fixiert und nach dorsal trennt sie die Denonvillier'sche Faszie vom Rektum. Kaudal liegt die Vorsteherdrüse dem Diaphragma urogenitale auf [2]. Bei der etwa kastaniengroßen Prostata handelt es sich um ein fibromuskuläres, drüsiges Organ mit dünner Bindegewebskapsel, das 15 - 30 % des Ejakulats produziert [3, 4]. Die enge Lagebeziehung zum Rektum ermöglicht eine rektale Palpation zur Beurteilung der Größe, der Konsistenz und der dorsalen Oberfläche. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil zur frühzeitigen Detektion pathologischer Veränderungen dar.

Aufgrund der Häufigkeit von Erkrankungen der Prostata wird ihr viel Bedeutung zugeschrieben. Die Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie (BPH) steigt mit zunehmendem Alter und erreicht bei 80-jährigen Männern 88 %, wobei gut die Hälfte der Patienten behandlungsbedürftige Symptome entwickeln [5-7]. Darum wird das benigne Prostatasyndrom (BPS) als Volkskrankheit des älteren Mannes bezeichnet. Das Prostatakarzinom stellt den häufigsten Tumor des Mannes und die zweithäufigste Todesursache des Mannes in der Bundesrepublik Deutschland dar. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms [2].

Zur medikamentösen Therapie von benignen Prostataerkrankungen und dem Prostatakarzinom werden jährlich 620 Millionen Euro ausgegeben [8]. Auch die

direkten Krankenhauskosten aufgrund von bösartigen Neubildungen der Prostata betragen 1,2 Milliarden Euro im Jahr [8].

Der demographische Wandel mit immer mehr geriatrischen Patienten lässt den Therapiebedarf von Prostataerkrankungen weiter steigen. Daher ist es von enormer Bedeutung, pathophysiologische und pharmakologische Aspekte der Prostata weiter zu untersuchen. Die Forschung in diesem Gebiet dient der Weiterentwicklung und Erweiterung der Therapieoptionen, um ein beschwerdefreies Altern mit Erhalt der Lebensqualität sichern zu können.

1.2 Anatomie der Prostata

Neben den paarig angelegten Bläschendrüsen und Cowper-Drüsen zählt auch die unpaare Prostata zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes [3].

1.2.1 Makroskopischer Aufbau

Von der Form gleicht die Prostata einer dorsal abgeflachten Kastanie. Das etwa 20 Gramm schwere Organ misst etwa 3 cm in der Länge, 4 cm in der Breite und 2 cm in der Sagittalebene [3].

Die kranial gelegene Basis der Vorsteherdrüse grenzt extraperitoneal an die Harnblase [3]. Nach unten läuft sie spitz zu, was auch Apex genannt wird, und liegt dem Beckenboden mit dem M. levator ani auf [3]. Nur die Fascia rectoprostatica, Denonvillier-Faszie, trennt die Rückseite der Prostata vom Rektum [3]. Ventral wird sie durch das Lig. puboprostaticum an der Hinterseite der Symphyse angeheftet [3]. Somit liegt die Prostata retrosymphysär im kleinen Becken [3].

Die Prostata ist in einen Lobus dexter und einen Lobus sinister gegliedert, die sich vor der Urethra als Isthmus prostatae und hinter der Urethra als Lobus medius berühren [9]. Bevor er auf dem Colliculus seminalis in die Harnröhre mündet, verläuft der paarig

angelegte Ductus ejaculatorius von dorso-kranial nach ventro-kaudal die letzten beiden Zentimeter in der Prostata [9]. Die Samenblasen und die Vasa deferentia befinden sich dorsokranial der Prostata [2].

1.2.2 Histologischer Aufbau

Die 40 bis 50 tubuloalveolären Drüsen der Prostata münden über 15 bis 30 Ausführungsgänge im Colliculus seminalis in den Sinus prostaticus der Urethra [4]. Das Drüsengewebe der Prostata wird in drei Zonen unterteilt [4]. Die proximale Harnröhre wird von der periurethralen Mantelzone umschlossen, die aus Mukosa der Urethra besteht [4]. Als Innenzone wird der Bereich der Prostata bezeichnet, der trichterförmig vom Colliculus seminalis nach kranial zieht und den terminalen Samenleiter umgibt [4]. Diese beiden Zonen werden von der volumenstärksten und dritten Zone, der Außenzone, umgeben [4].

Die Drüsen bestehen aus zwei- bis mehrreihigem Epithel, dessen Höhe vom Aktivitätszustand abhängig ist [4]. Das Stroma enthält in allen Zonen der Prostata viele glatte Muskelzellen, was zu ihrer typischen, festen Konsistenz führt [4]. 15 - 30 % des Ejakulats wird von der Vorsteherdrüse sezerniert, das unter anderem das prostataspezifische Antigen (PSA) enthält [4]. Die Hormonsensitivität der Prostata verursacht die Abhängigkeit des Wachstums und der Aktivität des Drüsenepithels und des Stromas von Androgenen [4]. Sowohl Epithel- als auch Stromazellen besitzen Androgen-Rezeptoren, 5 α -Reduktase hingegen befindet sich nur in den Stromazellen [4].

Das Prostataadenom, an dem besonders Männer im zunehmenden Alter erkranken, besteht aus besonders drüsen- und bindegewebsreichen Knoten der Innenzone [4]. Dagegen entwickelt sich das Prostatakarzinom bevorzugt in der Außenzone [4]. Beide Erkrankungen werden vermutlich von Androgenen und Östrogenen beeinflusst [4].

1.2.3 Gefäßversorgung und Innervation

Durch die Rami prostatici der Arteria vesicalis inferior und der Arteria rectalis media wird die arterielle Blutversorgung der Prostata sichergestellt [1]. Venös wird ihr Blut durch den Plexus venosi vesicalis und prostaticus über die Venae vesicales in die Vena iliaca interna geleitet [9]. Die Lymphe drainiert direkt oder über zwischengeschaltete Lymphknoten in die Nll. iliaci interni und Nll. sacrales [1].

Die vegetative Innervation der Vorsteherdrüse erfolgt über den Plexus prostaticus aus dem Plexus hypogastricus inferior. Sympathische Nervenfasern, T10 - L2, stammen aus dem Plexus aorticus abdominalis, dem Plexus hypogastricus superior und dem sakralen Truncus sympathicus und gelangen über Nn. splanchnici sacrales zu den Ganglien des Plexus hypogastricus inferior [1]. Der sakrale Parasympathikus, S2 - S4, hingegen erreicht diese Ganglien über Nn. splanchnici pelvici [1].

1.3 Funktion der Prostata

1.3.1 Sekretproduktion

Die vier Milliliter Sperma, die bei einer Ejakulation durchschnittlich freigesetzt werden, setzen sich aus 200 bis 300 Millionen Spermatozoen und den Sekreten der Bläschendrüsen und der Vorsteherdrüse zusammen [4].

Mit 60 - 80 % macht das leicht alkalische, visköse Sekret der Glandulae vesiculosa den größten Anteil des Ejakulats aus. Dieses enthält hauptsächlich Proteine und Fruktose zur Erhaltung der Spermatozoen [4]. Die Prostata sezerniert einen Anteil von 15 - 30 % des Ejakulats mit saurem pH-Wert von etwa 6,4 und macht das Sperma flüssig und milchig [3]. Außerdem besteht ihr Sekret aus wichtigen Enzymen, wie die Serin-Protease und das prostataspezifische Antigen, aber auch aus Zitronensäure, Prostaglandinen, saurer Phosphatase, Spermin, Immunglobuline und Zink [4]. Durch die paarigen Cowper-Drüsen, die mit ihrem leicht alkalischen Sekret die Harnreste neutralisieren, wird die Harnröhre auf die Passage des Spermas vorbereitet [4].

1.3.2 Sekretemission

Parasympathische Impulse, die über die Nn. erigentes fortgeleitet werden, führen über Acetylcholin-Ausschüttung zur Vasodilatation der A. pudenda interna [10]. Dieser Mechanismus löst durch vermehrten Bluteinstrom in die Schwellkörper und verminderten Abfluss eine Erektion aus [10]. Neben der Erektion sorgt der Parasympathikus auch noch für die Sekretion urethraler und bulbourethraler Drüsen [10].

Darauf folgend kommt es bei der Phase der Emission durch das sympathische Nervensystem über die Rr. communicantes und den Nervus hypogastricus zur Adrenalinfreisetzung [10]. Dies bewirkt die Kontraktion glatter Muskelzellen des Epididymis, des Ductus deferens, der Samenblase und der Prostata, wodurch die Samenflüssigkeit und die Drüsensekrete in die Harnröhre geleitet werden [10, 11]. Durch die Kontraktion des Sphinkter vesicae internus wird der Rückfluss des Ejakulats in die Harnblase verhindert [11].

1.3.3 Ejakulation

Durch Vermischung der Sekrete aus Nebenhoden und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen in der Phase der Emission wird das Ejakulat gebildet. Zum Ausstoß der Samenflüssigkeit kommt es nach rhythmischer Kontraktion der Beckenbodenmuskeln und der Mm. bulbo- und ischiocavernosi [11, 12].

1.4 Prostatitis

Je nach Ätiologie wird das Prostatitis-Syndrom nach der neuen NIH-Klassifikation, National Institute of Health, wie folgt untergliedert [13]:

- Bei einem akuten Harnwegsinfekt mit Symptomen wie Dysurie, Pollakisurie, Schmerzen im Bereich der Prostata, Fieber und Schüttelfrost wird von einer

akuten bakteriellen Prostatitis gesprochen [13]. Vor allem gramnegative Bakterien, insbesondere Escherichia coli, werden zum Erregerspektrum gezählt [13]. Nach Symptomatik und Erregernachweis im Urin wird die Diagnose gestellt [13].

- Bei einer chronisch bakteriellen Prostatitis liegt die Ursache in rezidivierenden komplizierten Harnwegsinfekten [13]. Diese tritt bei bis zu 10 % aller Prostatitis-Patienten auf [13]. Das Erregerspektrum ist mit der akuten bakteriellen Prostatitis zu vergleichen [13]. Die Symptomatik aber kann von Schmerzen, über Dysurie bis zur erektilen Dysfunktion reichen [13]. Wegweisend für die Diagnose ist in diesem Fall die 4-Gläserprobe [13].
- Hingegen ungewiss ist die Ätiologie des chronischen Beckensyndroms [13]. Mögliche Entstehungsgründe stellen Infektionen, Immundysfunktionen, neuropathischer Schmerz, interstitielle Zystitis und Dysfunktionen im Bereich des Detrusor-Sphinkters dar [13]. Das klinische Bild ähnelt der chronischen Prostatitis, wobei die Schmerzen über eine Dauer von minimal drei Monaten ununterbrochen existieren [13].
- Die Ursachen von einer asymptomatischen Prostatitis werden noch diskutiert [13]. Diese Art der Prostatitis wird meist im Rahmen anderer Untersuchungen diagnostiziert [13].

Sowohl bei der akuten, als auch bei der chronischen Prostatitis steht die antibakterielle Therapie an erster Stelle [13]. Jedoch sollte man bei der chronischen Prostatitis auch eine antibiotische Dauerprophylaxe in Betracht ziehen [13]. Deutlich größere Schwierigkeiten bereitet die Therapie des chronischen Beckenschmerzsyndroms. Besonders α_1 -Blocker, Antibiose und antiinflammatorische Substanzen können im Falle einer funktionalen Obstruktion die Symptome lindern [13]. Bei weiteren psychosomatischen Beschwerden, wird dem Patienten zur psychotherapeutischen Behandlung geraten [13].

1.5 Prostatakarzinom

Da das Prostatakarzinom die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes darstellt, wird im Folgenden kurz auf die Häufigkeiten und Verteilungen, Ursachen, Diagnosefindung und Therapiemöglichkeiten eingegangen.

1.5.1 Epidemiologie

Die stetig steigende Inzidenz des Prostatakarzinoms lag in Deutschland 2010 bei 65 800 Neuerkrankungen, womit es weiterhin zur häufigsten malignen Krebserkrankung des Mannes zählt [14]. Betrachtet man die altersstandardisierte Erkrankungsrate, fällt auf, dass diese seit 2003 etwa auf dem gleichen Niveau bleibt [14]. Grund dafür scheint die anfänglich steigende, zuletzt aber stagnierende Nutzung des PSA-Tests zum Screening [14]. Hingegen ist die altersstandardisierte Sterberate seit den 1990er-Jahren rückläufig [14]. Laut der Gesellschaft für das epidemiologische Krebsregister in Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 70 Jahren [14]. Dadurch, dass die Inzidenz bei unter 50-Jährigen sehr gering ist, spricht man von einer Erkrankung des älteren Mannes. Deshalb wird für Männer ab 45 Jahren eine Früherkennungsuntersuchung mit jährlicher Prostatakontrolle angeboten. Dieses Screening umfasst das Abfragen von Beschwerden und Veränderungen des Gesundheitszustandes, sowie die Untersuchung der Geschlechtsorgane und die digital-rektale Tastuntersuchung der Prostata [14].

1.5.2 Ätiologie

Zu den Entstehungsgründen ist noch nichts Genaues bekannt, wobei eine multifaktorielle Genese jedoch diskutiert wird. Vor allem das Alter scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Prostatakarzinoms zu spielen [13]. Es wurde jedoch auch beobachtet, dass genetische Faktoren von Bedeutung sind. Bei Verwandten 1. Grades mit Karzinomen steigt das Risiko auf das doppelte bis dreifache

und mit einer 10 - 20 Jahre früheren Manifestation im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [15]. Vor allem Hormone, da das Prostatakarzinom von Androgenen abhängig ist, zählen zu wichtigen Faktoren der Ätiologie. Die Tatsache, dass Prostatakrebs bei Eunuchen nicht auftritt, kräftigt diese Annahme [15]. Aber auch epigenetische Faktoren, wie Umwelteinflüsse und Lebensumstände können die Anzahl der Neuerkrankungen beeinflussen. Dies zeigt sich bei Japanern, die nach Amerika emigriert sind, besonders deutlich. Die zuvor niedrige Inzidenz gleicht sich in der 2. Generation den Amerikanern an [13].

1.5.3 Pathophysiologie

Die auf der rektalen Seite liegende periphere Zone ist in ca. 90 % der Fälle Ursprung des Prostatakarzinoms [15]. Ausgehend von der peripheren Zone folgt die Infiltration in zentrale Bereiche bis hin zum Durchbruch der Kapsel und anschließender Verteilung im periprostatischem Fettgewebe und angrenzendem Bindegewebe [15].

Bei nur 10 % der Patienten entstehen die malignen Veränderungen der Prostata in der Übergangszone [15]. In der überwiegenden Anzahl der Fälle, bei 98 %, handelt es sich bei dem Karzinom um eine maligne Veränderung des Drüsenepithels [15]. Die Klassifizierung des Prostatakarzinoms erfolgt nach Zelltyp wie folgt [15]:

Tabelle 1: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Zelltyp [15].

I. Epitheliale Tumore	A Adenokarzinom B Übergangszellkarzinom C Neuroendokrine Tumoren z.B. Karzinoid-Tumoren
II. Stromale Tumore	A Rhabdomyosarkom B Leiomyosarkom
III. Sekundäre Tumore	Direktes Wachstum, z. B. von Kolon und Blase Metastase, z. B. eines Melanoms

Histologisch gesehen herrscht im Prostatakarzinom große Heterogenität. Daher werden mehrere unterschiedliche nebeneinander liegende Veränderungen unter dem Begriff pluriformes Karzinom zusammengefasst. Aufgrund der Schwierigkeit bezüglich Klassifikation und Prognose wurde der Gleason-Score eingeführt, der sich am Drüsenmuster orientiert. Der Gleason-Grad ist neben der TNM-Klassifikation ein sehr wichtiger Parameter zur Einschätzung der Prognose und der Resektionsfläche [13].

1.5.4 Stadien

Das Staging des Prostatakarzinoms erfolgt anhand der UICC-Klassifikation [16]. Dabei unterscheidet man das lokal begrenzte Prostatakarzinom, das die Stadien T1 - 2 N0 M0 umfasst, von einem lokal fortgeschrittenem Tumor, das die Stadien T3 - 4 N0 M0 zusammenfasst [16]. Handelt es sich um ein Stadium N1 und bzw. oder M1, spricht man von einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinom [16].

Um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs abschätzen zu können, unterteilt man lokal begrenzte Prostatakarzinome in folgende Risikogruppen [16]:

Tabelle 2: Risikoabschätzung bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [16].

Risikogruppe	PSA-Wert	Gleason-Score	cT-Kategorie
Niedriges Risiko	≤ 10 ng/ml	und 6	und 1 c, 2 a
Intermediäres Risiko	> 10 ng/ml -20 ng/ml	oder 7	oder 2 b
Hohes Risiko	> 20 ng/ml	oder ≥ 8	oder 2 c

1.5.5 Diagnostik

Das langsame Wachstum des Prostatakarzinoms ist der Grund für das relativ späte Auftreten von klinischen Symptomen [15]. Ab dem TNM-Stadium pT2, bei dem die Tumorfläche auf die Prostata begrenzt ist, zeigen sich erste Beschwerden [15]. Diese ähneln den Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie [13].

In Korrelation mit dem Volumen steigt die Aggressivität des Tumors [15]. Ab einem Volumen von $>4 \text{ cm}^3$ nimmt die Wahrscheinlichkeit für Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration und positiven Lymphknoten-Befunden zu [15]. Überschreitet der Tumor eine Größe von 12 cm^3 liegt fast immer eine Metastasierung vor [15]. Zu den Spätsymptomen zählen chronische Miktionsbeschwerden, Kachexie, Nachtschweiß, Blutarmut, Schmerzen in Knochen, Hämaturie und Harnstauungsniere [15].

Diagnoseführend erweist sich neben der Symptomatik vor allem die digital rektale Untersuchung (DRU), die durch transrektale Sonographie, Stanzbiopsie und die Bestimmung des PSA-Wertes ergänzt werden kann [16].

1.5.6 Therapie

Um eine ideale Therapie zu erhalten, werden bei jedem Patienten individuell das Stadium des Prostatakarzinoms, das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten mit seiner Komorbidität und die Wünsche des Erkrankten selbst berücksichtigt. Die radikale Prostatektomie stellt bei lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinomen bei Erkrankten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren die Therapie der Wahl dar [17, 18]. Als weitere konservative Therapieoptionen stehen die perkutane Bestrahlung, die Brachytherapie und die aktive Überwachung „Active Surveillance“ zur Verfügung. Bei einer Lebenserwartung unter 10 Jahren sollten Therapieoptionen, wie langfristiges Beobachten „Watchful Waiting“ und sekundäre symptomorientierte Therapie ohne kurative Zielsetzung in Erwägung gezogen werden [17, 18].

Handelt es sich um ein Prostatakarzinom mit Kapseldurchbruch bzw. Organüberschreitung wird zur Hormontherapie mit Antiandrogenen geraten [15]. Diese Therapiemöglichkeit führt zur Reduktion der Tumorgroße und der Wachstumsgeschwindigkeit [15].

1.6 Benigne Prostata Hyperplasie

Die Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie steigt mit zunehmendem Alter [19, 20]. In Autopsie-Studien wurde gezeigt, dass die BPH vor dem 3. Lebensjahrzehnt quasi nicht vorkommt [19, 20]. Bei 40 % aller Männer im 6. Lebensjahrzehnt tritt jedoch schon ein gutartiges Wachstum der Prostata auf und bei Männern im 9. Lebensjahrzehnt wird die BPH bereits bei 90 % nachgewiesen [19, 20]. Die Verschiebung der Alterskurve in den westlichen Industrieländern im Rahmen des demographischen Wandels führt zu einer immer weiter steigenden Prävalenz und einem stetig wachsenden Interesse der BPH in der Klinik [21]. Da diese Erkrankung zusammen mit dem Krankheitsbild „LUTS“ die Grundlage dieser Arbeit ist, wird im Folgenden genauer auf diese eingegangen.

1.6.1 Definition und Terminologie

Die mit der benignen Prostata Hyperplasie einhergehenden Veränderungen betreffen besonders die Transitionalzone der Prostata, die durch gutartiges Wachstum von Stroma- und Drüsenzellen gekennzeichnet ist [20, 22]. Bei der BPH handelt es sich ausschließlich um eine histologische Diagnose und deswegen sollte sie laut dem TNM-System als pathologisch-histologisch beurteilte benigne Prostata Hyperplasie (pBPH) bezeichnet werden [20, 22]. Die histologische Zellveränderung führt zu einer Größenzunahme der Transitionalzone und kann sekundär zu einer tast- und messbaren Zunahme der Gesamtgröße der Prostata führen [20, 22]. Eine Volumenzunahme der Prostata wird als BPE, das für „Benign Prostate Enlargement“

steht, abgekürzt [20, 22]. Ein BPE haben schätzungsweise 50 % aller Männer mit pBPH [20, 23].

Wenn man von einer Blasenauslassobstruktion (BOO) spricht, meint man damit eine mechanische Einengung der Harnröhre [20]. Die Engstelle führt dazu, dass ein höherer Druck zur Blasenentleerung nötig ist, bzw. dass die Blasenentleerung gestört wird [20]. Dies führt zu Miktionsbeschwerden, welche auch als „obstruktive Symptome“ bezeichnet werden [20]. Handelt es sich bei der Ursache der BOO um die Größenzunahme der Transitionalzone durch BPH, wird die Erkrankung benigne Prostataobstruktion (BPO) genannt [20]. Um die Diagnose BPO oder BOO sicher stellen zu können, muss sonographisch die Dicke des Detrusors bestimmt werden [24]. Durch die BPO ausgelösten funktionellen oder morphologischen Schäden des Harntrakts sind bei adäquater Behandlung reversibel [20].

Tabelle 3: Terminologie benigner Veränderungen und Erkrankungen der Prostata.

Abkürzung	Begriff	Bedeutung
pBPH	Pathologisch-histologisch beurteilte benigne Prostatathyperplasie	Histologische BPH
BPE	„Benign Prostatic Enlargement“	Benigne Prostatavergrößerung
BOO	„Bladder Outlet Obstruction“	Blasenauslassobstruktion
BPO	„Benign Prostatic Obstruction“	Benigne Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom	Benignes Prostatasyndrom
LUTS	„Lower Urinary Tract Symptoms“	Symptom des unteren Harntrakts
OAB	„Overactive Bladder“	Überaktive Blase

Beschwerden durch die oben genannten Pathologien des unteren Harntrakts werden zusammen mit Blasen-bedingten, „irritativen“ Symptomen als „Symptome des unteren Harntrakts“ („Lower Urinary Tract Symptoms“, LUTS) zusammengefasst [25]. Diese Symptome können die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen und veranlassen die Patienten dazu, medizinische Hilfe aufzusuchen [25]. Bei LUTS unterscheidet man demnach zwischen irritativen Symptomen (Blasenspeichersymptome) und obstruktiven Symptomen (Blasenentleerungssymptomen) [25]. Trotz des häufigeren Auftretens von Blasenentleerungssymptomen belasten Blasenspeichersymptome die Lebensqualität der Männer deutlich stärker [26].

Bei LUTS handelt es sich um eine geschlechts-, krankheits- und altersunspezifische Erkrankung. Da die Ursache von LUTS bei der Blase, der Prostata und bzw. oder den diese Organe innervierenden Nerven liegen könnte, ist eine genaue Pathogenese meist schwer zu klären [20]. Als Benignes Prostatasyndrom werden alle Symptome, die durch eine BPH entstehen, zusammengefasst [20]. Dabei können die Symptome, die durch BPE, LUTS oder BPO entstehen, unterschiedlich mannigfaltig ausgeprägt sein [20]. Zwischen den einzelnen Komponenten besteht aber kein sicherer Zusammenhang, was in Abb. 1 dargestellt wird [20]. In Deutschland hat sich die Bezeichnung als BPS eingebürgert, wohingegen in englischsprachigen Ländern vornehmlich von LUTS bzw. „LUTS suggestive of BPH“ gesprochen wird [19, 20, 23].

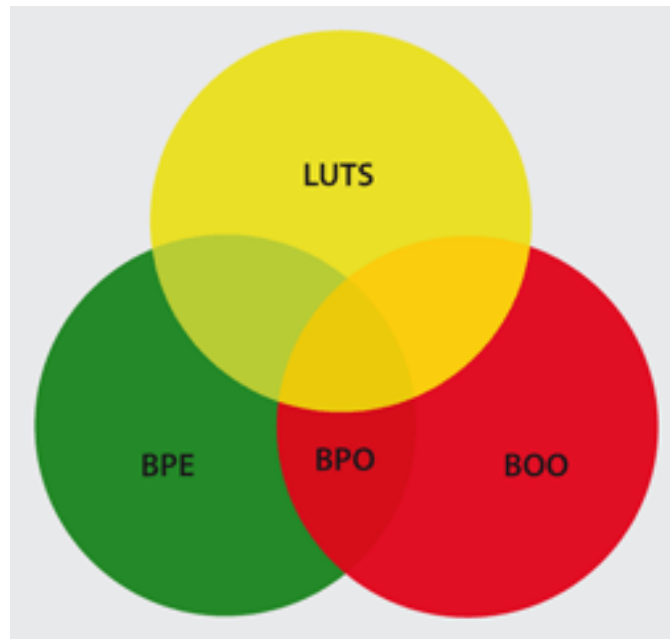


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Zusammenhänge von LUTS, BPE, BPO und BOO bei BPS. Übernommen von [20]. Die „drei Ringe von T. Halde“ [22].

1.6.2 Epidemiologie

Anhand von Fragebögen wurde bei 5 004 deutschen Männern zwischen 50 und 80 Jahren der Internationale Prostata Symptom Score (IPSS) und diesbezüglich Fragen erhoben [20, 21]. Männer zwischen 50 und 59 Jahren gaben zu 20 % moderate oder schwere Symptome an, also einen IPSS > 7 [20, 21]. Hingegen gaben bereits 40 % aller Männer über 70 Jahren moderate bis schwere Beschwerden an [20, 21]. Wenn man das auf ganz Deutschland hochrechnet, bedeutet dies, dass etwa 5 Mio. Männer ein behandlungsbedürftiges LUTS, 3,2 Mio. eine BPE und 2,1 Mio. eine BPO aufweisen [20, 21]. Von keinen oder milden Symptomen berichteten 70 % aller befragten Männer [20, 21].

Aufgrund der Veränderung der Altersstruktur durch den demographischen Wandel wird LUTS eine zahlenmäßig stetig wachsende Erkrankung. Dies belegt auch eine retrospektive Studie mit 84 774 Männern aus der IPCI-Datenbank [27]. LUTS trat mit

einer Inzidenz von 15/1000 Männerjahren auf, wobei die Häufigkeit linear stieg [27]. Die Inzidenz steigerte sich von 3/1000 Männerjahren bei 45-Jährigen auf 38/1000 Männerjahre bei 75 Jahre alten Männern [27]. Ebenso nahm die Prävalenz von 2,7 % bei 45-Jährigen auf 24 % bei über 79-Jährigen zu [27]. Neben dem Alter sind besonders das Prostatavolumen, der Grad der Harnstrahlabschwächung, das Restharnvolumen und die Symptomstärke entscheidende Risikofaktoren für eine Progression der Erkrankung [28].

1.6.3 Ätiologie

Die Ursachen der benignen Prostata Hyperplasie konnten noch nicht vollständig aufgedeckt werden. Jedoch sind auf der Suche nach der Ätiologie dieser Erkrankung verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. Zu diesen zählen Hormone, Wachstumsfaktoren, genetische Prädisposition und eine Veränderung der Epithel-Stroma-Interaktion [29].

Aufgrund der Tatsache, dass sich bei präpubertären Kastraten keine BPH entwickelt, ist davon auszugehen, dass die männlichen Geschlechtshormone eine zentrale Rolle in der Ursachenfindung der BPH spielen, auch wenn sie diese nicht direkt auslösen [2]. Die 5- α -Reduktase (5-AR) fördert in der Prostata die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) [2]. Im Prostatagewebe handelt es sich hierbei um die Typ-2 5-AR, die fast nur im Stromagewebe der Prostata vorkommt [2]. Die 5-AR vom Typ-1 dagegen kommt vornehmlich in der Haut und der Leber vor [2]. Besonders in Stromazellen der Prostata, die bei der BPH betroffen sind, kommt die Typ-2 5-AR vor [2]. Dies lässt darauf schließen, dass sie eine wichtige Rolle im androgenabhängigen Wachstum der Prostata spielen [2, 30].

Nicht nur Androgene sondern auch Östrogene sollen über mehrere Signalwege die BPH beeinflussen, was verschiedene Studien belegen [31-35]. In Zellkulturen fördert Östrogen die Differenzierung von Fibroblasten in glatte Muskelzellen [31]. Außerdem ist die TGF- β_1 Produktion bei Östrogen behandeltem, stromalem Gewebe erhöht [36].

Auch Wachstumsfaktoren nehmen Einfluss auf das Wachstum der BPH, wahrscheinlich sogar im Zusammenspiel mit Androgenen [37, 38]. Es wurde beispielweise bewiesen, dass der „basic Fibroblastic Growth Factor“ (bFGF) in hyperplastischem Prostatagewebe deutlich häufiger vorkam, als im normalen Prostatagewebe [37]. Der „Transforming Growth Factor“ (TGF- β_1) hingegen kommt sowohl im normalen als auch in Prostatagewebe mit BPH gleich häufig vor [39]. Trotzdem scheint sowohl der TGF- α und TGF- β als auch der „Epidermal Growth Factor“ (EGF) Regulatoren des Prostatawachstums zu sein [40, 41]. Durch Wachstums-, Zellzyklus-, Apoptose- und Differenzierungsvermittlung beeinflussen Wachstumsfaktoren die Prostata [42].

Aufgrund der Beobachtung, dass BPH familiär gehäuft auftritt, geht man davon aus, dass man auch genetische Faktoren in Betracht ziehen sollte. Eine Studie besagt, dass bei Söhnen oder Brüdern von Männern mit BPH die BPH-Rate im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht ist [43]. Dasselbe wurde auch anhand einer Studie mit eineiigen und zweieiigen Zwillingen belegt [44].

Eine weitere mögliche Ursache sieht man in der Epithel-Stroma-Interaktion der Prostata, die sich mit dem Alter verändert. Die Regulation dieser Interaktion wird auf Gen-Ebene gesteuert. Anhand einer Studie wurde belegt, dass sich die Genexpression von Zellkulturen, in denen Fibroblasten und Epithelzellen zusammen gewachsen sind, deutlich von Zellkulturen unterscheiden, in denen Fibroblasten und Epithelzellen getrennt voneinander gezüchtet wurden [45]. Außerdem beeinflusst auch Östrogen die Stromazellen durch Regulation der Epithelzellen [35, 46].

1.7 LUTS

Der Begriff Symptome des unteren Harntrakts, „Lower Urinary Tract Symptoms“ (LUTS), fasst alle Symptome zusammen, die bei einer BPH und einer überaktiven Blase („Overactive Bladder“, OAB) auftreten können [25]. Dabei werden

„Speicherstörungen“ aufgrund einer überaktiven Blase von „Entleerungsstörungen“, denen eine durch BPE ausgelöste BPO zugrunde liegt, unterschieden [20, 25, 47, 48]. Im Folgenden wird auf die Häufigkeit, die Ursachen, die Entstehung und den Krankheitsverlauf sowie die Therapie von LUTS genauer eingegangen.

1.7.1 Inzidenz und Epidemiologie

Die beiden Erkrankungen, die durch den Begriff LUTS vereint werden, sind in der Bevölkerung sehr weit verbreitet. In einer Studie mit 19 165 Befragten gaben 16 % der Frauen und 11 % der Männer, die älter als 18 Jahre waren, Beschwerden einer überaktiven Blase an [49]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und mehr als ein Fünftel der über 50-Jährigen können darunter leiden [50]. Im Vergleich zur OAB ist die BPH mit 40 % erkrankten 50 - 60-jährigen Männer deutlich häufiger [20]. Davon wiederum äußern sich bei 60 % der Männer Symptome in Form von BPO [20].

In Deutschland gibt es ungefähr 5 Millionen behandlungsbedürftige Patienten mit LUTS [22]. Wenn der Grund für die Symptome des unteren Harntrakts die OAB ist, werden die LUTS-Patienten mit Anticholinergika behandelt [51-53]. Diese bewirken eine Hemmung der überaktiven Kontraktilität der glattmuskulären Harnblasen [51-53]. Eine Therapie mit α_1 -Blockern erfolgt bei Patienten mit BPO, wodurch eine Verbesserung der Symptomatik durch Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata herbeigeführt wird [20].

1.7.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Speicherstörungen

Die bereits beschriebenen Speicherstörungen als Untergliederung der LUTS liegen in einer überaktiven Blase (OAB) begründet. Die daraus resultierende Beschwerden werden auch als irritative Symptome bezeichnet [32, 47]. Von einer Detrusor-

Überaktivität (DO) spricht man beim Auftreten von spontanen rhythmischen Kontraktionen der glatten Muskulatur in der Harnblasenwand [54-56]. Die Kontraktion der glatten Blasenmuskulatur wird durch den Transmitter Acetylcholin aus parasymphathischen Nervenfasern ausgelöst, vermittelt durch muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR), besonders dem M3-Subtyp [51-53, 56, 57]. Durch Noradrenalin aktivierte α_1 -Adrenozeptoren im Trigonum der menschlichen Harnblase wird zusätzlich eine Kontraktion ausgelöst [55-57].

Entleerungsstörungen

Typische Kennzeichen von Entleerungsstörungen, die meist auf eine BPO zurückgeführt werden können, sind mechanische Verengungen der Harnröhre [20, 24]. Diese obstruktiven Symptome äußern sich als Störungen bei der Blasenentleerung und der Miktion aufgrund des erhöhten Widerstands in der Urethra [20, 47, 48]. Die Harnröhreneinengung kann man durch zwei verschiedene Mechanismen erklären [20, 58-60]. Man unterscheidet hierbei eine statische und eine dynamische Komponente der BPH [20, 58-60]. Die Zunahme des Volumens der Prostata, wodurch eine mechanische Einengung der Urethra entsteht, wird als die statische Komponente gesehen [20, 58-60]. Wenn man von der dynamischen Komponente spricht, meint man damit oft die übermäßige α_1 -adrenerge Kontraktion, mit der ein erhöhter glattemuskulärer Tonus der Prostata einhergeht und zur urethralen Obstruktion führt [20, 58, 60, 61].

Anhand von Abb. 2 wird klar, dass die Entstehung von LUTS durch Einflüsse vieler verschiedener Ursachen geprägt ist. Dabei handelt es sich sowohl um urologische als auch um nichturologische Einflüsse [24].



Abbildung 2: Ursachen von LUTS [24].

1.7.3 Symptome

Der Symptomkomplex bei LUTS umfasst verschiedene Beschwerden, die individuell mehr oder weniger toleriert werden [62]. Besonders im Alter steigt die Häufigkeit der Symptome an, wobei diese jedoch von vielen als altersgemäß hingenommen werden und daher eine adäquate Therapie zu spät erfolgt [63]. Wie bereits beschrieben, unterscheidet man bei den Symptomen des unteren Harntrakts zwischen Beschwerden, die auf Blasenentleerungsstörungen und solchen, die auf Harnspeicherstörungen zurückzuführen sind [23, 64-66].

Obstruktive Symptome

Die Obstruktion im unteren Harntrakt macht sich als verzögerte Miktion bemerkbar, verursacht durch einen erhöhten Auslasswiderstand bei der Blasenentleerung [20]. Da sich diese Symptome schleichend entwickeln, wird es oftmals spät bemerkt [20]. Eine Flussrate von weniger als 10 ml/s deutet auf eine Obstruktion hin [20]. Verbleibt nach der Miktion Restharn in der Blase, spricht dies dafür, dass sich die Harnblase nicht mehr vollständig entleert [20]. Ebenso kann nachtröpfelnder Urin wegen zu schwachem Musculus bulbospongiosus, der die urethrale Entleerung unterstützt, auf LUTS hinweisen [20]. Die Obstruktion macht sich auch durch verlängerte Miktion bemerkbar, da durch die geringere Flussrate bei gleichem Harnvolumen die Zeit erhöht ist [66].

Irritative Symptome

Ein gesunder Mensch uriniert bis zu sieben Mal am Tag, abhängig von der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge [25]. Wird dies überschritten, kann die Ursache in einem erhöhtem Residualvolumen oder bereits bei geringer Kapazität einer irritierten Harnblase liegen [25]. Auch das nächtliche Wasserlassen zählt zu den irritativen Symptomen von LUTS [25]. Auch ein plötzlich einsetzender Harndrang, der zeitlich schwer zu verschieben ist, kann die Lebensqualität deutlich einschränken [25]. Als Dranginkontinenz wird Inkontinenz bezeichnet, die durch einen plötzlich einsetzenden Harndrang ausgelöst wird [66].

1.7.4 Stadien der LUTS

Alken teilte 1955 LUTS in drei Stadien, abhängig von der Indikation zur Behandlung, ein [47, 67].

Stadium 1

Das erste Stadium wird auch als Reizstadium bezeichnet und zeichnet sich durch beginnende irritative und obstruktive Symptome aus [25]. Dazu zählen besonders

Beschwerden, wie Pollakisurie, Urge-Symptomatik, Nykturie, abgeschwächter Harnstrahl, prolongierte Miktion, Nachträufeln und Startschwierigkeiten [25]. Bei diesen Patienten bleibt jedoch eine Restharnbildung noch aus [25]. Die Therapie erfolgt in der Regel medikamentös [47, 67, 68].

Stadium 2

Auch als Restharnstadium wird das zweite Stadium von LUTS bezeichnet, in dem sich die bei Stadium 1 beschriebenen Beschwerden zuspitzen [25]. Neu tritt in diesem Stadium die Dranginkontinenz auf [25]. Wie der Name schon andeutet, bilden Patienten nun bis zu 100 ml Restharn, da der Kompensationsmechanismus der Blase nicht mehr ausreicht, was wiederum zu Hypertrophie des Detrusors führen kann [25]. Häufiges Wasserlassen von geringen Urinmengen wird zum einen durch die zunehmende Restharnbildung und zum anderen durch die Abnahme des Fassungsvermögens der Harnblase bedingt [25]. Besonders Blasensteine und rezidivierende Harnwegsinfekte werden durch den Restharn begünstigt [25]. Medikamentöse Therapie mit α -Blockern, aber auch operative Maßnahmen sind in diesem Stadium vorherrschende Behandlungsoptionen [47, 67, 68]. Die hypertrophierte Blasenmuskulatur und die Abflussbehinderung führen zu der Ausbildung einer „Trabekelblase“, auch „Balkenblase“ genannt, die ihren Namen aufgrund verdickter Muskelbündel und wulstigen Balken trägt [69].

Stadium 3

Ein Restharnvolumen von über 150 ml kommt im Dekompensationsstadium, wie das Stadium 3 auch genannt wird, zu den bereits bei den Stadien 1 und 2 vorhandenen Symptomen hinzu [25]. Als Ischuria paradoxa bezeichnet man eine Überlaufblase, die neben Harnverhalt als Folge des Fortschritts von LUTS auftritt [25]. Durch den Harnrückstau setzt sich die Dilatation von den Ureteren bis zu den Nierenbecken fort, wodurch wiederum die Harnstauungsniere bedingt wird [25]. Bei weiterem Fortschreiten kann dies schlimmstenfalls in einer terminalen Niereninsuffizienz mit

Dialysepflicht enden [25]. Um eine rasche Entlastung der Harnblase und der Niere zu erreichen wird in diesem Fall ein suprapubischer Blasenkatheter angelegt [25]. Nachdem eine Normalisierung des oberen Harntrakts sichergestellt ist, kann mit der Therapie von LUTS begonnen werden [47, 67].

1.7.5 Diagnostik

In der Diagnostik trennt man bei den „Lower Urinary Tract Symptoms“ die Basisdiagnostik von der speziellen Diagnostik [68].

Basisdiagnostik

Die Grundlage der Diagnose bildet die Anamnese zusammen mit der körperlichen Untersuchung, der Analyse von Urin und PSA und die Symptomausprägung auch in Bezug auf die Lebensqualität. Die Symptome werden anhand von international standardisierten Fragebögen, wie dem „International Prostate Symptom Score“ (IPSS), gewertet [68].

Bei der Anamnese legt man besonderen Wert auf die Miktionsbeschwerden und deren möglichen extraprostatischen Ursachen [68]. Fragen nach typischen Symptomen des BPS, wie Hämaturie und rezidivierende Harnwegsinfekte, sollten gestellt werden [68]. Bei der körperlichen Untersuchung widmet man sich besonders der Untersuchung des Abdomens und des äußeren Genitals [68]. Besondere Achtsamkeit schenkt man möglichen Meatusstenosen oder Fehlbildungen des Genitals [68]. Die digital-rektale Untersuchung gibt Aufschluss über Beschaffenheit und Größe der Prostata [68]. Außerdem lassen sich knotige und karzinomverdächtige Veränderungen tasten [68]. Als solide Basis genügt bei der Untersuchung des Urins die Urin-Stix Analyse [68]. Diese dient zum Ausschluss einer Mikrohämaturie und eines akuten Harnwegsinfekts [68].

Neben der digital-rektalen Untersuchung dient auch die Bestimmung des PSA-Wertes zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms [68]. Der meist gebrauchte Fragebogen zum Einschätzen der Symptome vom BPS stellt der IPSS dar, durch den mit maximal 35 Punkten die Beschwerden der Patienten verglichen werden können [68]. Anhand des IPSS unterscheidet man zwischen Patienten mit milden Symptomen (0-7 Punkte), mittelschweren Symptomen (8-19 Punkte) und schweren Symptomen (20-35 Punkte) [68]. Durch die Erfassung der Symptomatik mittels standardisiertem Fragebogen wird der Erfolg der Therapie sichtbar und der Verlauf der Erkrankung darstellbar [68].

Erweiterte Diagnostik

Wenn nach der Basisdiagnostik noch keine zufriedenstellende Diagnose gestellt werden kann oder im Verlauf besonders starke Symptomveränderungen aufgetreten sind, werden speziellere Untersuchungen notwendig, besonders wenn es einer operativen Therapie bedarf [24, 68]. Dazu zählen die Uroflowmetrie, die Ultraschalluntersuchung, die Restharnmessung, die Urodynamik, die Urethrozystoskopie und radiologische Bildgebungen [24, 68].

1.7.6 Allgemeine Therapieoptionen

Zur Therapie von LUTS bestehen viele Möglichkeiten [70-73]. Angefangen beim Überwachen des Patienten, über medikamentöse Therapie, bis hin zur operativen Versorgung besteht eine große Bandbreite [70-73]. Um die richtige Therapie für jeden Patienten zu finden, müssen Symptome, Komplikationen, Wünsche und der Leidensdruck des Patienten individuell abgewogen werden [68].

Bei keiner absoluten Operationsindikation setzt man auf konservative medikamentöse Therapie [70, 73]. Dies ist der Fall bei Fehlen von relevanten BPO- oder BPS-bedingten Komplikationen [70, 73]. Zu absoluten Operationsindikationen zählen rezidivierende Harnverhalte, rezidivierende Blaseninfektionen, konservativ nicht beherrschbare Makrohämaturie, Blasensteine und Dilatation des oberen Harntrakts

oder durch BPO bedingte Niereninsuffizienz [20, 70, 73]. Eine signifikante BPO und das Versagen oder unzureichende Wirkung der Medikamente zählen zu den relativen Indikationen zur operativen Behandlung [20, 70].

Neben der medikamentösen und operativen Behandlung von LUTS gibt es auch die Option des kontrollierten Zuwartens, auch „Watchful Waiting“ genannt [20, 70, 73]. Bei diesem Behandlungskonzept sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen zur Re-Evaluation von enormer Bedeutung [20, 70, 73]. Bei 20 – 30 % der Patienten führt dies langfristig zur Remission [74]. Grundsätzlich kann jede konservative Therapieoption durch verschiedene Verhaltensmaßnahmen unterstützt werden. So kann beispielsweise eine regulierte, gleichmäßig über den Tag verteilte Flüssigkeitszufuhr, die Reduktion von Kaffee, Alkohol und scharfen Gewürzen, die Vermeidung von diuretischen Medikamenten am Abend, „Ausstreichen“ der Harnröhre nach Miktion zur Vermeidung des Nachträufelns und ein Blasentraining zur Verbesserung der Symptomatik und damit der Lebensqualität führen [70].

1.7.7 Medikamentöse Therapie

Abhängig von der Ursache der LUTS bestehen verschiedene Möglichkeiten zur medikamentösen Therapie. Handelt es sich um eine Entleerungsstörung auf Grund der BPO und BPH, ist der medikamentöse Angriffspunkt die glattemuskuläre Kontraktion und das Prostatawachstum [20, 61, 75]. Hingegen versucht man bei Patienten mit Speicherstörungen auf Grund von OAB die Kontraktion der Blase zu hemmen [56, 57]. Das Spektrum der medikamentösen Therapie von LUTS bei BPS umfasst α_1 -Adrenozeptorantagonisten, 5α -Reduktase-Hemmer, Muskarinrezeptorantagonisten, PDE5-Inhibitoren, Phytotherapeutika und Kombinationspräparate [20, 70, 73, 75-77]. Gemeinsam haben beinahe alle beschwerdelindernde Effekte, eine Deobstruktion können sie jedoch nicht bewirken [68].

α_1 -Adrenozeptorantagonisten

Neben dem BPE wird auch vor allem der erhöhte Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata und im Blasen Hals als Ursache der Symptome des BPS beschrieben [20, 60, 61, 73]. Grund für den erhöhten Tonus stellt die übermäßige Kontraktion der glatten Muskelzellen dar, die vor allem durch die Stimulation von α_1 -Adrenozeptoren (α_1 -AR) vermittelt wird [20, 60, 61, 73]. Die α_1 -Adrenozeptorantagonisten, auch α -Blocker genannt, verhindern als Liganden des α_1 -Adrenozeptors die Bindung von Noradrenalin und hemmen den Rezeptor damit kompetitiv [58, 78-80]. Eine dadurch bewirkte Relaxation der Muskulatur führt zu Verbesserungen bei der Blasenentleerung und bringt so eine Verbesserung der Symptome mit sich [20, 58-61, 73].

Alle α -Blocker die im Moment auf dem Markt sind, stehen sich in der Effektivität ihrer Wirkung an nichts nach [20, 73, 79, 80]. Lediglich die verschiedenen Affinitäten zu den α_{1A} -, α_{1B} - beziehungsweise den α_{1D} -Adrenozeptoren, ihrer Pharmakokinetik und ihre Nebenwirkungsprofile unterscheiden sich voneinander [70]. Obwohl eine Behandlung mit α_1 -Blockern nur bei 70 % der Patienten zur Besserung der Beschwerden führt, werden diese weitverbreitet zur Therapie von BPS eingesetzt [81]. Zur Zeit sind folgende fünf Wirkstoffe zur Behandlung von BPS erhältlich: Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin [70].

Der große Vorteil der α -Blocker besteht in ihrem schnellen Wirkungseintritt. Bereits nach wenigen Tagen kommt es zur Symptomreduktion, die 4 bis zu 6 Jahre aufrechterhalten werden kann [82, 83]. Der Erfolg der Behandlung spiegelt sich sowohl in subjektiven Messungen, wie dem IPSS und der Lebensqualität, aber auch in objektiven Messungen, wie der Uroflowmetrie, wieder [70]. Eine IPSS-Reduktion von 1 - 4 Punkten kann durch diese Therapieoption im Vergleich zu Placebo laut Studien erreicht werden [84]. Auch wenn α -Blocker eine Minderung der Beschwerden vermögen, können sie die Prostatagröße nicht reduzieren [20, 73]. Anhand der Uroflowmetrie ist eine Harnstrahlstärkezunahme um 1,4 ml/s bis 3,7 ml/s messbar [70, 84].

Allerdings zeigen α_{1A} -Adrenozeptorantagonisten auch unerwünschte Wirkungen [20, 70, 73]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Schmerzen der Nasenschleimhaut, grippale Beschwerden, hypotone Dysregulation oder Synkopen [20, 70, 73]. Vor allem bei Dozazosin und Terazosin ist das Risiko für Schwindel, hypotone Dysregulation und Synkopen erhöht [70, 85]. Der Grund dafür liegt nach Studien darin, dass diese beiden Medikamente für die Hypertoniebehandlung und nicht wie Alfuzosin, Silodosin und Tamsulosin für die BPS-Therapie entwickelt wurden [70, 85].

5 α -Reduktasehemmer

Da α -Blocker zwar die Symptomatik positiv beeinflussen, aber keinen Einfluss auf die Größe der Prostata haben, greifen 5 α -Reduktase-Inhibitoren (5ARI) in diesem Punkt an [20, 70, 73]. Die 5 α -Reduktase bildet aus Dihydrotestosteron, das den Effekt der Androgene in der Vorsteherdrüse bewirkt, Testosteron [20, 70, 73, 86]. Die Wirkung der 5ARIs besteht damit in der Senkung des DHT-Spiegels in der Prostata [20, 70, 73, 86]. Da DHT das Prostatawachstum stimuliert, führt ein Ausbleiben dieses Stimulus zum kontrolliertem Zelltod (Apoptose) und damit zur Volumenreduktion der Prostata [20, 70, 73, 86]. Zwei Isoenzyme der 5 α -Reduktase, Typ 1 und Typ 2, wirken im Steroidstoffwechsel mit [20, 70, 73, 86]. Die zwei Wirkstoffe Dutasterid und Finasterid unterscheiden sich in ihrer Selektivität zu diesen Isoenzymen: Während Dutasterid beide Isoenzyme inhibiert, hemmt Finasterid nur selektiv die 5 α -Reduktase Typ 2 irreversibel [20, 70, 73, 86].

Da 5 α -Reduktasehemmer eine Größenreduktion der Prostata um 18 - 28 % in einem Behandlungszeitraum von 6 - 12 Monaten bewirken, führt dies langfristig zur Abnahme von Langzeitkomplikationen und verhindert den Krankheitsprogress [20, 70, 73]. Neben der Größenreduktion halbieren 5ARIs auch den Serum-PSA-Wert nach 6 - 12 Monaten [87]. Daher wird eine Behandlung von BPS mit 5 α -Reduktasehemmern bei Patienten mit einem Volumen der Prostata von über 30 - 40 ml empfohlen [20, 70, 73]. Da sich nennenswerte Erfolge erst ab einer Behandlungsdauer von mehreren

Monaten abzeichnen, dienen diese Medikamente überwiegend zur Langzeittherapie mit einer Dauer von mindestens einem Jahr [70].

Um den Einfluss auf die beschriebenen Symptome nachzuweisen, wurden Monotherapien von α_1 -Blockern und 5 α -Reduktasehemmern und deren Kombination über eine Dauer von 4 Jahren getestet [88, 89]. Dabei fällt eine Verbesserung des IPSS unter Monotherapie mit Finasterid um 5 Punkte und unter Placebo um 4 Punkte auf, wobei deutlich höhere PSA-Werte und Prostatavolumina in dieser Studie vorliegen [88, 89]. Ein Vergleich von Dutasterid und dem α_1 -Blocker Tamsulosin ergab eine Verschlechterung der Beschwerden von mindestens 4 IPSS-Punkten durch Tamsulosin bei 14 % der Patienten und durch Dutasterid bei 13 % der Patienten [88, 89]. Bei den objektiven Parametern wird in den Kombinationsstudien eine verstärkte Verbesserung des Harnstrahls Q_{\max} unter Therapie mit Finasterid und Dutasterid im Vergleich zu Placebo beziehungsweise Tamsulosin deutlich [88, 89]. Ein weiterer Erfolg konnte anhand der signifikanten Reduktion der Harnverhalte durch Finasterid und Dutasterid sowohl im Vergleich zu Placebo als auch im Vergleich zu Tamsulosin beschrieben werden [88, 89].

Als Nebenwirkungen treten bei 5ARIs am häufigsten Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Gynäkomastie und Abnahme des Ejakulatvolumens auf [20, 90]. Letzteres ist die einzige unerwünschte Wirkung, die nach einer einjährigen Therapie mit 5ARIs bestehen bleibt, wie anhand von Follow-up Studien nachgewiesen wurde [20].

Muskarinrezeptorantagonisten

Einen weiteren Ansatzpunkt für die medikamentöse Behandlung von LUTS stellt das parasympathische Nervensystem dar, das die glatte Muskulatur der Harnblase innerviert [51, 52, 57, 91]. Durch die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin kommt es vermittelt durch die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren zur Kontraktion des Detrusors [51, 52, 57, 91]. Von den insgesamt fünf Muskarinrezeptoren, M1R-

M5R, kommen besonders der M₂- und der M₃-Rezeptor in der Harnblase vor [51, 52, 57, 91]. Indem man diese Rezeptoren mit Muskarinrezeptorantagonisten, auch Antimuskarinika oder m-Cholinozeptor-Antagonisten genannt, hemmt, vermindert man die Kontraktilität und die Wahrscheinlichkeit einer unwillkürlichen Kontraktion [51, 52, 56, 57, 70, 91, 92].

Die Muskarinrezeptorantagonisten werden bei imperativem Harndrang, Dranginkontinenz und gesteigerter Miktionsfrequenz (OAB-Symptomatik) eingesetzt, wenn keine BOO vorliegt [51, 52, 57, 91]. Wenn jedoch eine BOO nachgewiesen werden kann oder andere Symptome des BPS auftreten, wird eine Monotherapie mit Antimuskarinika nicht empfohlen [70]. Zur Behandlung von Symptomen der OAB sind die Wirkstoffe Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutinin, Solifenacin, Tolterodin und Trospium in Deutschland zugelassen [70].

Der Erfolg einer Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten wurde in Studien mit einer Dauer von in der Regel 12 Wochen, mit einer Ausnahme von 25 Wochen, untersucht [70, 93, 94]. Dabei stellte sich heraus dass es über den Zeitraum von 12 Wochen zu einer signifikanten Verminderung der Dranginkontinenz, der Miktionsfrequenz und der Miktions mit starkem Harndrang kommt [70, 93, 94]. Auch eine Reduktion des IPSS und der Nykturie zeichnet sich ab, jedoch nicht auf signifikantem Niveau [70, 93, 94]. Für die Verbesserung der Lebensqualität liegen keine ausreichenden Belege vor [70, 93, 94]. Auch über eine Langzeittherapie von einer Dauer von mehr als 25 Wochen können keine Aussagen getroffen werden [70, 93, 94].

Zu den gängigen Nebenwirkungen einer antimuskarinergen Therapie zählen Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Schwindel, Ermüdung, Somnolenz, Kopfschmerz, Ejakulationsversagen, „verstopfte“ Nase und Harnverhalt [70]. Jedoch nur Mundtrockenheit tritt bei Antimuskarinika signifikant häufiger auf als bei Placebo [70]. Auch Harnverhalte treten unter dieser Therapieoption nicht öfter in Erscheinung [70].

Phosphodiesterase 5-Inhibitoren

Die Wirkung von Phosphodiesterase 5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren) basiert auf der Hemmung der PDE5, was über eine Erhöhung der zyklischen Guanosinmonophosphat-Konzentration zur Relaxation glatter Muskulatur führt [95]. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) sind Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil am deutschen Markt zugelassen [96]. Neben der ED erhielt Sildenafil auch die Zulassung für die Behandlung von pulmonal-arterieller Hypertonie [97, 98]. Nur Tadalafil mit einer Dosierung von 5 mg pro Tag wurde wegen seiner langen Halbwertszeit von 17,5 Stunden zur Therapie von LUTS/BPS und LUTS/BPS bei gleichzeitig vorliegender erektiler Dysfunktion kürzlich zugelassen [70].

Bei einer alleinigen Therapie mit PDE 5-Inhibitoren kann zwar eine Verbesserung von LUTS und ED, jedoch keine Besserung des Q_{\max} als objektiven Parameter bewirkt werden [99]. Wenn man jedoch PDE5-Inhibitoren mit α -Blockern kombiniert, führt dies im Vergleich zu einer Monotherapie mit α_1 -Adrenozeptorantagonisten zu einer signifikanten Steigerung des Harnstrahls [100]. Das Risiko unter Kopfschmerzen, Dyspepsie und Hitzewallungen zu leiden ist unter Behandlung mit PDE5-Inhibitoren signifikant erhöht [99]. Da noch keine Erfahrungen mit Langzeittherapie gemacht wurden, kann man über Veränderungen des Drüsenvolumens und dem natürlichen Krankheitsprogress noch keine Aussagen treffen [99].

Kombinationstherapie

Werden die Therapieziele unter einer Monotherapie mit α_1 -Adrenozeptorantagonisten nicht vollständig erreicht, kombiniert man diesen entweder mit einem 5 α -Reduktasehemmer, einem Muskarinrezeptorantagonisten oder dem PDE5-Inhibitor [20, 70, 73]. Wie auch bei der Monotherapie mit 5ARI setzt die Kombination mit einem α -Blocker eine Langzeittherapie von mehr als einem Jahr voraus und sollte vor allem bei Patienten mit einem Prostatavolumen von mehr als 30 - 40 ml Anwendung finden

[20, 70, 73]. Eine Linderung der Symptomatik nach einjähriger Therapie mit dieser Kombination konnte in keiner Studie nachgewiesen werden [70]. Begutachtet man die Beschwerden jedoch über einen Zeitraum von vier Jahren, bessert sich langfristig die Symptomatik, die mit dem Progressionsrisiko in Verbindung steht [89]. Die Studienlage zur Kombinationstherapie von α -Blockern mit Antimuskarinika ist noch relativ schlecht, da die bisherigen Studien von zu geringer Dauer waren [20, 70, 73]. Es lässt sich jedoch eine signifikante Reduktion der Beschwerden durch die Kombination der beiden Substanzen im Vergleich zur Monotherapie feststellen [70]. Auch mit der dritten Kombination aus α -Blocker und PDE5-Inhibitor wurden noch zu wenig Erfahrungen gemacht [101]. Die Studienlage ist umstritten, jedoch zeichnet sich ein positiver Effekt auf die Beschwerden ab [99, 100].

Das jeweilige Nebenwirkungsprofil setzt sich bei allen drei Kombinationsmöglichkeiten aus denen der Monotherapie zusammen [20, 70, 73].

Phytopharmaka

Weder europäische noch internationale Leitlinien der Urologie sprechen eine Empfehlung für Phytopharmaka aus [70, 73]. Dafür ist die Studienlage zu uneinheitlich und es sind Studien nach der Empfehlung der „International Consultations on Prostate Diseases“ nötig [20, 70, 73, 75, 102].

Mehreren Substanzen werden positive Effekte in Bezug auf die Minderung der Beschwerden zugeschrieben. Zu diesen zählen vor allem die Früchte der Sägezahnpalme (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*), das südafrikanische Sternengras (*Hypoxis rooperi*), Phytosterole, Wurzeln von Pinien und Kiefern, die Brennesselwurzel (*Urtica dioica*), Kürbiskerne (*Cucurbita pepo*), Pollenextrakte (*Secale cereale*) und die Rinde des afrikanischen Pflaumenbaums (*Pygeum africanum*) [70].

Botulinum Toxin (BTX)

Bei dieser Therapieoption macht man sich das Botulinum Neurotoxin des Erregers *Chlostridium botulinum* zu Nutze [103]. Von den insgesamt 7 Serotypen, A-G, ist besonders der Einsatz vom Typ-A des Botulinum Toxins (BTX-A) populär [103]. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Vesikel-Freisetzung an der Präsynapse [103, 104]. Dadurch gelangt der Neurotransmitter Acetylcholin nicht in den synaptischen Spalt, um dort eine Kontraktion herbeizuführen [103].

Aber auch in der Urologie gewinnt diese Methode deutlich an Bedeutung. Eine Zulassung fand bisher nur bei OAB statt, wodurch die Injektion von BoNT-ONA als „Second-Line“-Therapie bei neurogener Blasenüberaktivität eingesetzt wird [105-107]. Jedoch zeigen Studien auch Erfolge intraprostatischer Injektion von Botox bei BPH [103, 108]. Dies wiederum veranlasst viele zu einer „off-label“-Anwendung [103, 105, 108].

1.7.8 Nicht-medikamentöse Therapie

Reicht eine medikamentöse Therapie nicht aus, um den Krankheitsverlauf und die Symptomatik positiv zu beeinflussen, hat man die Möglichkeit dies als nächsten Schritt mit minimal-invasiven oder chirurgischen Eingriffen zu erreichen [70]. Dabei stehen folgende Verfahren zur Auswahl: Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P), Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP), Adenomenukleation und verschiedene Laserverfahren [70]. Die Auswahl wird zusammen mit dem Patienten abhängig von individuellen Bedürfnissen getroffen [70].

Transurethrale Prostata-Resektion (TUR-P)

Immer noch gilt die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) als Goldstandard in der operativen Behandlung vom BPS [109]. Dieses Verfahren trumpft nicht nur mit der zahlenmäßigen Überlegenheit im Vergleich zu anderen Operationen in der Urologie, sondern wird bei der Etablierung jedes neuen Verfahrens als Referenz herangezogen [109].

Klassischerweise wird bei diesem Verfahren mit einer monopolaren Drahtschlinge Prostatagewebe abgetragen und dadurch die Harnröhre von ihrer Einengung befreit [68]. Ein weiterer Vorteil besteht in der sofortigen Koagulation durch den elektrischen Strom [68]. Um einen einwandfreien Stromfluss zu erzielen, muss beim Spülen eine elektrolytfreie Lösung verwendet werden [68]. Dies führt jedoch zu der gefürchteten Komplikation des TUR-Syndroms [68]. Diese entsteht, wenn es durch die Resorption von zu viel elektrolytfreier Flüssigkeit zur hypoosmolaren Hyperhydratation kommt [68].

Sowohl subjektiv als auch objektiv führt diese Methode zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik [70, 109, 110]. Die Studienlage zu dieser Therapieoption ist sehr gut. Im Mittel folgt nach einer TUR-P eine Reduktion der Beschwerden von 70,6 % anhand von Symptom-Scores [110]. In der Metaanalyse von Madersbacher et al. wurde neben der Symptomreduktion auch eine Verbesserung der Miktion festgestellt [110]. Der Q_{\max} nimmt in verschiedenen Studien um 2,8 - 20,8 ml/s zu [110]. Auch eine Reduktion des Restharns wird durch dieses Verfahren bewirkt [110].

Doch aufgrund der Blutungskomplikationen wird dennoch nach alternativen Methoden gesucht, um die TUR-P als Goldstandard abzulösen. Auch wenn die Blutungsrate in den letzten Jahren durch stetige Verbesserung vermindert werden konnte, benötigen 2,9 % der Patienten wegen Blutverlusten eine Transfusion [111]. Das Blutungsrisiko, ebenso wie das Risiko an einem TUR-Syndrom zu erkranken steigt mit zunehmendem Resektionsvolumen [70, 109, 110]. Zu weiteren Komplikationen zählen Blasenentleerungsschwäche, chirurgische Re-Interventionen, Harnwegsinfekte,

Stressinkontinenz, Blasenhalssstrikturen und Harnröhrenstenosen [70, 109, 110]. Jedoch besteht auch bei diesem Eingriff eine geringe Letalität, welche bei 0,09 % liegt [70, 109, 110]. Mit neuen Verfahren versucht man eine niedrigere Morbiditätsrate als 11 % bei TUR-P zu erreichen [110].

Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

Die transurethrale Prostatainzision (TUIP) wird bevorzugt bei sexuell aktiven Männern mit kleinen Vorsteherdrüsen, maximal 30 ml Volumen, angewendet [70, 109]. Bei dieser Methode versucht man die Obstruktion durch Inzision des Blasenhalsses und der Prostata zu beheben, ohne jedoch Gewebe zu entnehmen [70, 109]. Weniger Komplikationen sind ein großer Vorteil dieses Verfahrens, trotz annähernd gleicher Symptomreduktion im Vergleich zu TUR-P bei optimaler Indikation [70, 109]. Jedoch weist die TUIP eine höhere Reinterventionsrate auf [70, 112].

Adenomenukleation

Die Adenomenukleation ist als offene Operation das Verfahren mit der höchsten Invasivität [70, 109]. Bei der offenen Adenomenukleation stehen mit dem transvesikalem Verfahren und dem extravesikalem, transkapsulärem Verfahren nach Miller zwei Zugänge zur Auswahl [113, 114]. Eine anschließende Ausschälung der Prostata mit dem Finger in der Bindegewebsschicht wird bei beiden Verfahren gleichermaßen vollzogen [109, 113, 114]. In Bezug auf die Symptomatik ist diese Therapieoption zwar vorteilhaft, jedoch birgt sie wegen der Nebenwirkungen auch deutliche Nachteile [109, 113, 114]. Auf Grund der kompletten Entfernung der Prostata wird die Obstruktion der Harnröhre aufgehoben [109, 113, 114]. Die daraus resultierende Verbesserung der Beschwerden und der objektiven Parameter belegen mehrere Studien [70, 109, 113]. Bei Patienten mit großem Volumen der Prostata oder Begleiterkrankungen, wie Blasensteine oder Divertikel, wird diese Therapieoption empfohlen, da die erhöhte Morbidität bei TUR-P beruhend auf großvolumiger Prostata umgangen werden kann [70].

Laserverfahren

Diese englische Erklärung „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“ steckt hinter der Abkürzung LASER und bedeutet so viel wie, dass das Licht einer einzigen Wellenlänge und Ausbreitungsrichtung die Energie des spezifischen Lasers darstellt [115]. Da unter dem Begriff Laser verschiedene Lasersysteme zusammengefasst sind, müssen diese differenziert voneinander betrachtet werden. Vor allem folgende vier Lasersysteme, der Holium:YAG Laser, der GreenLight Laser, der Thulium:YAG Laser und die Diodenlaser-Systeme, sind für die Therapie des BPS von Bedeutung [116].

Bei der Behandlung des BPS unterscheiden sich jedoch nicht nur die Lasersysteme, sondern auch die Operationstechniken, von denen besonders drei verbreitet sind. Zum einen die Vaporisation, wodurch es zur Verdampfung des Gewebes kommt, zum anderen die Resektion, bei der kleine Gewebestücke entfernt werden und die Enukleation, die zwar transurethral erfolgt, jedoch mit der offenen Adenomenukleation zu vergleichen ist [116]. Anders als bei den beiden erstgenannten Operationstechniken wird bei der Enukleation der Prostata das Gewebe nicht ausgehend von der Harnröhre in Richtung der Kapsel abgetragen, sondern im Bereich der chirurgischen Kapsel entfernt, um anschließend in der Blase zerkleinert zu werden, auch morcellieren genannt [116]. Theoretisch kann man mit einem Lasersystem mehrere Operationstechniken durchführen, wobei Unterschiede in Wellenlängen und Energieabgabetechniken zur Ausbildung von Schwerpunkten geführt hat [116]. Besonders häufig zur Vaporisation wird daher der Greenlight-Laser und zur Enukleation der Prostata hingegen der Ho:YAG Laser eingesetzt [70]. Besonders bei Patienten, denen keine OP zugemutet werden soll, ist die Lasertherapie eine gute Alternative [117]. Die Ergebnisse sind mit TUR-P vergleichbar, weisen jedoch auch Vorteile gegenüber einer Operation auf [109, 117].

1.8 Glatte Muskulatur und α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata

1.8.1 Glatte Muskulatur der Prostata

Der größte Anteil des Volumens bei einer benignen Prostata Hyperplasie wird vom Stroma gebildet [118]. Dieses wiederum setzt sich zusammen aus glatten Muskelzellen, Fibrozyten und Bindegewebe [118]. Bis zu 40 % des zellulären Prostatagewebes wird durch die glatten Muskelzellen gebildet [118].

Obwohl die glatte Muskulatur, ebenso wie die quergestreifte Muskulatur, mesodermalen Ursprungs ist, unterliegt sie nicht der willkürlichen Motorik, sondern dem vegetativen Nervensystem [61]. Über sympathische Efferenzen des vegetativen Nervensystems wird tonusabhängig die Kontraktion der glatten Muskelzellen der Prostata gesteuert [61]. Dabei werden adrenerge Neurotransmitter ausgeschüttet, die postsynaptische α_1 -Adrenozeptoren aktivieren, wodurch die Tonusregulation und Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur vermittelt wird [59].

1.8.2 Vorkommen α_1 -Adrenozeptoren im Prostatagewebe

In der Prostata werden drei Isoformen des α_1 -Rezeptors exprimiert, welche als α_{1A} , α_{1B} und α_{1D} bezeichnet werden [60, 61, 79, 80]. Nach ausführlichen Studien wurde bekannt, dass in der menschlichen Prostata der α_{1A} -Adrenozeptor am häufigsten vorkommt [59, 119, 120]. Bei Analyse der mRNA ist jedoch aufgefallen, dass das Verhältnis von α_{1A} -, α_{1B} - und α_{1D} -Adrenozeptoren bei hyperplastischen Prostatagewebe abweicht [60, 61, 78]. Bei einer BPH verändert sich das Verhältnis von 63 : 6 : 31 bei normalem Prostatagewebe auf 85 : 1 : 14 [60, 61, 78]. Daraus lässt sich schließen, dass beim hyperplastischen Prostatagewebe die α_{1A} -Adrenozeptoren auf mRNA-Ebene hochreguliert werden [59, 78, 119, 120].

Auch die Lokalisation der Subtypen des α_1 -Adrenozeptors lassen sich klar voneinander trennen. Durch selektive Antikörper wurde in immunhistochemischen

Färbungen nachgewiesen, dass der α_{1A} -Subtyp vor allem im Stroma der Prostata vorkommt [121]. Hingegen wurde der α_{1B} -Subtyp besonders im Drüsengewebe und der α_{1D} -Subtyp in intraprostatischen Blutgefäßen nachgewiesen [59, 122]. In Organbadversuchen wurde herausgefunden, dass für die α_1 -adrenerge Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur der α_{1A} -Adrenozeptor verantwortlich ist [119, 120].

1.8.3 α_1 -adrenerge Kontraktion der Prostata

Ebenso wie bei der quergestreiften Muskulatur, basiert die Kontraktion glatter Muskulatur auf dem Zusammenspiel von Aktin und Myosin [123-126]. Durch die Phosphorylierung des Myosins durch die Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) wird die Interaktion von Myosin und Aktin ermöglicht [123-126]. Die Beendigung wird durch Dephosphorylierung über die Myosin-Leichtketten-Phosphatase (MLCP) ausgelöst, da durch das Fehlen der Phosphorylierung Myosin nicht mehr mit Aktin interagieren kann [123-126]. Das bedeutet, dass sowohl die Aktivierung der MLCK, als auch die Hemmung der MLCP zur Kontraktion der glatten Muskulatur führt [123-126]. Dies kann über Calcium-abhängige und Calcium-unabhängige Signalwege ausgelöst werden [123-127].

Calcium-abhängige Kontraktion

Die Calcium-abhängige Kontraktion beginnt mit der Stimulation des α_1 -Adrenozeptors und der resultierenden Aktivierung rezeptorgekoppelter G-Proteine [58, 123, 127]. Durch die Konformationsänderung dieses membranständigen Rezeptors werden extrazelluläre Signale an heterotrimere G-Proteine mit $G_{\alpha_{q/11}}$ - und möglicherweise auch $G_{\alpha_{12/13}}$ -Untereinheiten weitergeleitet [61, 123-127]. Die Dissoziation der G-Proteine und der G_{α} -Untereinheit des Rezeptors führt zu einer Signalweiterleitung über zwei verschiedene Effektoren, der Phospholipase C (PLC) und der Guanosintriphosphatase (GTPase) RhoA [123-127]. Die membranständige PLC bewirkt eine Spaltung des Phosphatidylinositol-bis-phosphat (PIP₂) zu den sekundären Signalmolekülen, auch "Second Messenger" genannt, Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃) [61, 123-126]. Durch IP₃ werden Calcium-

Kanäle des sarkoplasmatischen Retikulums geöffnet, was zum Einstrom von Calcium ins Cytosol führt [61, 123-126]. Das sarkoplasmatische Retikulum dient als intrazellulärer Speicher von Calcium [61, 123-126]. Der Anstieg der zytoplasmatischen Calcium-Konzentration führt zur Depolarisation der Zelle bzw. des Membran-Potentials [61, 123-126]. Dies führt wiederum zu einer Aktivierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle, wodurch in die Zelle extrazelluläres Calcium einströmt [61, 123-126]. Durch die Bindung von Calcium an Calmodulin wird diese aktiviert und führt ihrerseits zu einer Aktivierung der MLC-Kinase [61, 123-126]. Die MLCK phosphoryliert die Myosin-Leichtketten (MLC) und löst damit Kontraktion der glatten Muskulatur aus [123-127]. Es wurde nachgewiesen, dass sich durch Calmodulin-Inhibitoren die Kontraktion von humanen Prostata-Gewebe hemmen lässt [128].

Calcium-unabhängige Kontraktion

Zu den Calcium-unabhängigen Wegen zur Auslösung einer Kontraktion zählt man die sogenannte Calcium-Sensitivierung [61, 123-127]. Die Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber Calcium beruht auf der Hemmung der MLCP durch zwei parallele Mechanismen [123-127].

Einer der beiden Mechanismen beginnt bei dem "Second Messenger" DAG, der wie oben beschrieben bei der Hydrolyse von PIP₂ gebildet wird [61, 123-126]. DAG wiederum aktiviert Isoformen der Proteinkinase C (PKC), wobei der PKC- ϵ in glatten Muskelzellen eine besondere Bedeutung zugesprochen wird [129-131]. Durch die PKC wird über zwei Wege eine Hemmung der MLC-Phosphatase bewirkt [61, 123-126]. Zum einen wird sie gehemmt durch direkte Phosphorylierung der Myosin-bindenden Untereinheit der MLC, die sogenannte MYPT1 [61, 123-126]. Zum anderen aktiviert die PKC durch Phosphorylierung das Regulator-Protein CPI17 [123-126]. Das aktive phospho-CPI17 löst ebenso die Hemmung der MLC-Phosphatase und somit die Kontraktion glatter Muskulatur aus [123-127].

Der andere der beiden Mechanismen beruht auf der Aktivierung von RhoA und der Rho-Kinase [61, 123-127]. Nachdem ein Ligand an den α_1 -Adrenozeptor gebunden hat, findet neben der PLC-Aktivierung auch eine Aktivierung von RhoA statt [61, 123-127, 132]. Diese Aktivierung erfolgt über $G\alpha_{12/13}$ -Proteine, welche ebenso wie $G\alpha_{q/11}$ an den Rezeptor gekoppelt sind [61, 123-127]. Über Guanin-Austausch-Faktoren (GEF) wird die GTPase RhoA in den GTP-gebundenen, aktiven Zustand überführt und aktiviert ihrerseits die Rho-Kinase [61, 123-126, 132]. Diese hemmt schließlich die Myosin-Phosphatase durch direkte Phosphorylierung der regulatorischen Untereinheit MYPT1 sowie indirekt über Aktivierung von CPI17 [123-127]. Der RhoA/RhoA-Kinase-vermittelten Hemmung der MLCP wird bei der tonischen Kontraktion große Bedeutung zugeschrieben [124, 133, 134]. Mehrere Studien haben anhand von Rho-Kinase-Inhibitoren bereits gezeigt, dass die Rho-Kinase Einfluss auf den glattemuskulären Tonus der Prostata nimmt [30, 127, 128, 135].

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Schlüsselenzyme all dieser Signalwege, die zur Kontraktion von glatter Muskulatur führen, die MLCK und die MLCP darstellen [126].

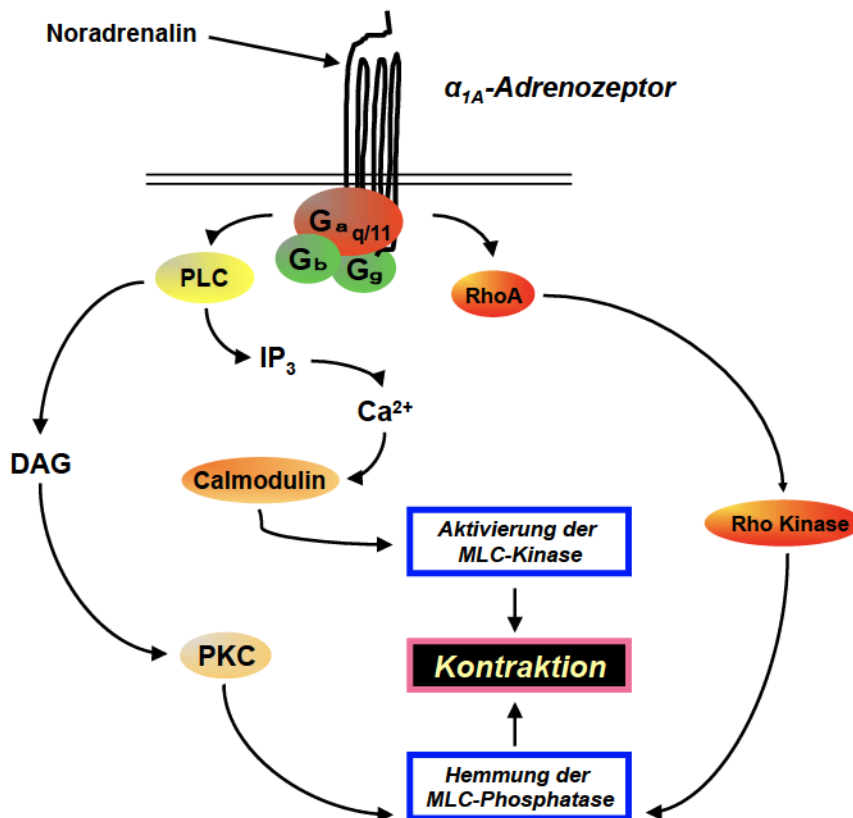


Abbildung 3: Schematische Darstellung der durch den α_{1A} -Adrenozeptor ausgelösten Kontraktion. An dem α_{1A} -Adrenozeptor mit sieben Transmembrandomänen sind G-Proteine gekoppelt. Intrazelluläre Signalwege führen über PLC und Ca^{2+} sowie PKC und RhoA/ Rho-Kinase zur glattmuskulären Kontraktion.

1.8.4 Endothelin-vermittelte Kontraktion der Prostata

Die Endotheline kann man in die drei strukturell verwandten Isopeptide Endothelin-1 (ET-1), Endothelin-2 (ET-2) und Endothelin-3 (ET-3) untergliedern [136, 137]. Alle drei setzen sich aus 21 Aminosäuren zusammen und weisen jeweils zwei Disulfidbrücken auf [136, 137]. Endothelin-1 ist bekannt als stärkster Vasokonstriktor glatter Gefäßmuskulatur [138]. Die Vermittlung der Wirkung erfolgt über die Endothelinrezeptoren ET(A) und ET(B) [138]. Die verschiedenen Endotheline unterscheiden sich anhand unterschiedlicher Affinitäten zu den beiden Endothelinrezeptoren, was über die Struktur ihres N-terminalen Endes beeinflusst wird [139, 140]. Zu ET(A) weist ET-1 eine höhere Affinität auf als ET-2, hingegen bindet

ET-3 mit höherer Affinität an ET(B) als ET-1 [139, 140]. Nachdem die intrazellulären Signalwege der Endothelinrezeptoren bereits lange untersucht wurden, kann immerhin das Vorkommen in der humanen Prostata und die Aktivierung über die Endothelin-Isopeptide ET-1, ET-2 und ET-3 belegt werden [141-146].

Ähnlich wie bei der α_1 -adrenergen Kontraktion, wird nach Aktivierung der Endothelinrezeptoren durch einen Agonisten G-Protein-gekoppelt eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst [142, 147]. Daraus resultiert die Aktivierung der PLC die PIP₂ zu den beiden „Second Messengern“ IP₃ und DAG hydrolysiert [61, 123, 142, 147]. Da DAG die PKC stimuliert, wird eine Kontraktion ausgelöst [61, 123]. Die genaue intrazelluläre Signalkaskade entspricht der α_1 -adrenergen Kontraktion. Auch der RhoA/Rho-Kinase Signalweg soll hierbei eine Rolle spielen [135, 142, 144, 147, 148].

1.8.5 Thromboxan-vermittelte Kontraktion der Prostata

Neben der Aktivierung des α_1 -Adrenozeptors und der Endothelinrezeptoren, bedingt auch die Aktivierung des Thromboxanrezeptors (TXA₂R) eine glattmuskuläre Kontraktion der humanen Prostata [61, 128, 149]. Durch Thromboxan (TXA₂) geht der TXA₂R in den aktiven Zustand über [61, 128]. Anhand von Organbadversuchen mit humanem Prostatagewebe wurde die Wirkung des Thromboxan-Analogons U46619 und dessen Hemmung durch RhoA/Rho-Kinase- und Calmodulin-Inhibitoren untersucht [128]. Daraus lässt sich schließen, dass die intrazellulären Signalwege des TXA₂R der α_1 -adrenergen Kontraktion ähneln [128].

1.8.6 Relaxation glatter Muskulatur

Cyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und cyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spielen als Signalmoleküle eine zentrale Rolle bei der Relaxation glatter Muskulatur [95, 123, 150, 151]. Indem sie an spezifische Kinasen binden, werden diese aktiviert und phosphorylieren anschließend Substrate, welche über mehrere Wege zur Relaxation der Muskulatur führen [95, 123, 150-153]. Auf der einen Seite

senken sie die intrazelluläre Calcium-Konzentration und hemmen die Calcium-Freisetzung ins Zytoplasma [95, 123, 150, 152, 153]. Auf der anderen Seite aktivieren sie die MLCP, wodurch die Anzahl phosphorylierter MLCs abnimmt [123, 152-155].

Drei Klassen von Effektor-Proteinen für cGMP sind bisher bekannt, die von cGMP selbst abhängig sind [123, 152, 153]. Zu diesen Effektor-Proteinen zählen die cGMP-abhängigen Proteinkinasen (cGKs), cGMP-regulierte Ionenkanäle und cGMP-regulierte Phosphodiesterasen (PDEs) [123, 152, 153]. Bei den cGKs handelt es sich um Serin-/Threonin-Kinasen, die durch Bindung von cGMP in den aktiven Zustand übergehen [123, 152, 153]. Über drei Ziel-Substrate wird durch cGK eine Relaxation glatter Muskulatur ausgelöst. Diese Substrate sind die MLCP, die Calcium-aktivierten Kalium-Kanäle (BKca-Channels) und IRAG (Ins(1,4,5,)P3-Receptor-Associated cGKI Substrate) [123, 152, 153].

Bei der MLCP führt die Beendigung der Aktin-Myosin-Interaktion durch die Dephosphorylierung zur Relaxation, wohingegen bei den anderen beiden Substraten, Calcium-aktivierte Kalium-Kanäle die Senkung des intrazellulären Calcium-Spiegels, beziehungsweise die Hemmung des Calcium-Einstroms den Grund für die Relaxation darstellen [152].

1.9 Phosphodiesterasen in der Urologie

Verschiedene Studien haben bereits den Effekt von unterschiedlichen Phosphodiesterase-Inhibitoren auf die glattemuskuläre Kontraktion der humanen Prostata untersucht [151]. Dabei wurden sowohl verschiedene Konstriktoren, als auch verschiedene PDE-Inhibitoren berücksichtigt [156-160]. Bereits getestete Agonisten umfassen Noradrenalin (NA) und Endothelin-1 (Tabelle 4) [156-160]. Zu Phenylephrin (PE) und elektrischer Feldstimulation (EFS) sind in Bezug auf Phosphodiesterase-Inhibitoren noch keine Studien bekannt [156-162]. Seit den 90er-Jahren werden PDE5-Inhibitoren zur Therapie der erektilen Dysfunktion und mittlerweile auch von

LUTS eingesetzt [163, 164]. Seit kurzem befinden sich auch der PDE4-Inhibitor in vorklinischen, experimentellen Testphasen [165].

Tabelle 4: Studien mit Phosphodiesterase-Inhibitoren in Bezug auf verschiedene Agonisten bei humanem Prostatagewebe

Humane Prostata	PE	NA	EFS	ET-1
Rolipram – PDE4 (cAMP)		X		X
Tadalafil – PDE5 (cGMP)		X		X
Sildenafil – PDE5 (cGMP)		X		X
Vardenafil – PDE5 (cGMP)		X		X
EHNA – PDE2 (dual)				X
Vinpocetin – PDE1 (dual)				X
RP73401 – PDE4		X		X
RO201724 – PDE4				

1.9.1 Mechanismen der Phosphodiesterase

Wie oben beschrieben beeinflussen die zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP als wichtige Regulatoren in glatten Muskelzellen auch deren Kontraktion beziehungsweise deren Relaxation [123]. Durch verschiedene NO-Synthasen wird Stickstoffmonoxid (NO) frei und aktiviert freie Guanylat-Cyclasen (GCs), die wiederum die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cGMP fördern [95, 166]. Phosphodiesterasen katalysieren die Hydrolyse, die zum Abbau von cAMP und cGMP führt [151]. Dieser Mechanismus ist für die Relaxation glatter Muskulatur des unteren Harntrakts verantwortlich [151]. Aufgrund dieser zentralen Rolle als Regulator des glattemuskulären Tonus sind die Phosphodiesterasen von hohem wissenschaftlichen Interesse [163, 166].

Anhand ihrer Affinität und Präferenz zu cGMP und bzw. oder cAMP, ihrer Empfindlichkeit gegenüber verschiedensten Stoffen, ihrer Geschwindigkeit der Substrat-Hydrolyse, ihrer allosterischen Regulierbarkeit von anderen Molekülen und ihrem chromatographischen Verhalten von Anionenaustauschern werden die PDEs in

elf verschiedene Familien gegliedert [166]. Die Phosphodiesterase Typ 1 (PDE1) wird von Ca^{2+} /Calmodulin aktiviert, hingegen die PDE2 von cGMP [166]. Die PDE3 wird von cGMP inhibiert und die PDE4 zeichnet sich durch cAMP-Spezifität aus [166]. Die PDE5 und die PDE6 sind dafür spezifisch für cGMP, wobei die PDE6 ebenso cGMP bindet und vor allem in den Stäbchen und Zapfen der Retina vorkommt [166]. Die PDE7 und PDE8 bevorzugen cAMP, aber die einzige PDE die cGMP vermindert ist die PDE9 [166]. Die Fähigkeit der Inaktivierung sowohl von cAMP als auch cGMP besitzen die PDE10 und PDE11 [167-172].

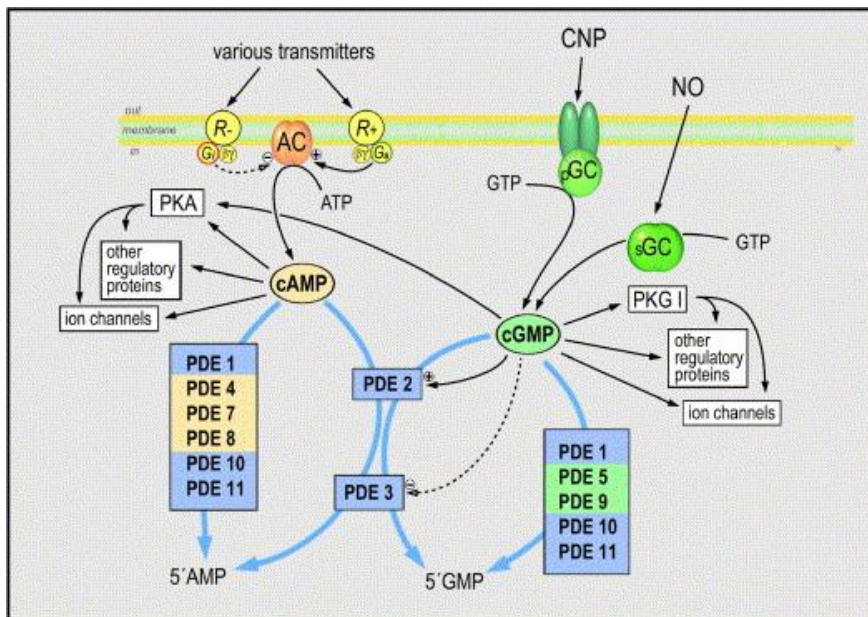


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Signalwege und Regulation von cAMP und cGMP im Urogenitaltrakt

Da manche dieser Isoenzym-Familien nicht nur auf einem Gen lokalisiert sind oder gesplante Genlokalisationen haben sind mehr als 50 Isoenzyme und Variationen möglich [173-176]. Nicht nur anhand von cAMP und cGMP kann man die Phosphodiesterasen klassifizieren, sondern auch anhand ihrer Zielgewebe. Hierzu lässt sich feststellen, dass beispielsweise die PDE 2 vor allem in glatter Gefäßmuskulatur gefunden wurde, die PDE5 hingegen kommt vor allem im Corpus cavernosum penis (CC) vor und hat dadurch große Bedeutung in der Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) [176]. Es gibt viele PDEs, die in bestimmten Geweben

besonders dominant erscheinen. Beispielsweise wird die PDE7 im Skelettmuskel, in der Niere, im Gehirn und im Pankreas exprimiert [174, 176]. Die selektive Hemmung von Gewebe- und Organfunktionen verschafft den PDEs ihren entscheidenden Vorteil [177]. Bei fast allen dieser elf Familien wurde bereits die pharmakologische Anwendbarkeit getestet, mit Ausnahme der PDE6 [178].

Tabelle 5: PDE-Isoenzyme und ihr Vorkommen im männlichen und weiblichen Urogenitaltrakt

PDE-Isoenzym	Hauptsubstrat	Zielgewebe
PDE1	cAMP/cGMP	Harnblase
PDE2	cAMP	
PDE3	cAMP	Corpus cavernosum penis Harnblase
PDE4	cAMP	Klitoris Prostata Corpus cavernosum penis Ureter Vagina
PDE5	cGMP	Klitoris Prostata Corpus cavernosum penis Ureter Harnblase Vagina
PDE6	cGMP	
PDE7	cAMP	
PDE8	cAMP	
PDE9	cGMP	
PDE10	cAMP/cGMP	Vagina
PDE11	cAMP/cGMP	Klitoris

1.9.2 Phosphodiesterase und erektile Dysfunktion

Die Entdeckung, dass NO und cGMP eine entscheidende Rolle bei der Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum penis spielen, hat die Therapie der erektilen Dysfunktion einen entscheidenden Schritt nach vorne gebracht [166]. Erstmals wurde 1995 anhand von Organbad-Versuchen experimentell die Aktivität der PDE5 in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum penis nachgewiesen [179]. Besonders in der Urologie werden seit mehreren Jahren selektive PDE5-Inhibitoren mit Erfolg zur Behandlung der ED eingesetzt [96, 177]. Die Hemmung der PDE5 führt zur Relaxation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum penis und seiner versorgenden Blutgefäße [180]. Die Entspannung der glatten Muskulatur bewirkt eine Erweiterung der Sinusoide des CC und damit eine Erhöhung des Blutflusses [180]. Dies wiederum dient zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Erektion [180]. Die Vermittlung geschieht über eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid in Endothel und Neuronen [177]. Durch den PDE5-Inhibitor wird jedoch nicht der Gehalt an NO erhöht, sondern der Effekt von NO auf die Erektion verstärkt [180]. Daraus lässt sich ableiten, dass ohne sexuelle Erregung die Inhibition nicht wirksam ist [180].

Sildenafil

Nachdem Sildenafilcitrat 1996 mit seinem pharmakologischen Wirkmechanismus auf der Jahrestagung der „American Urological Association“ (AUA) erstmals Aufmerksamkeit geschenkt wurde, kam 1998 der Wirkstoff Sildenafil mit dem Handelsnamen VIAGRA® auf den Arzneimittelmarkt [181]. Die Hemmkonzentration (Ki) der PDE5 von Sildenafil in Kulturen mit menschlichen glatten Muskelzellen des CC liegt bei 2 - 4 nM und die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50) liegt bei 1 - 6,6 nM [182, 183]. Die Struktur von PDE5 weist eine katalytische Domäne und eine regulatorische Domäne am Enzym auf [180]. Die Hemmung dieses Enzyms erfolgt nicht über die regulatorische Untereinheit, sondern über die katalytische.

Normalerweise bindet cGMP an der katalytischen Seite der PDE5 und wird durch das nahe gelegene Katalysezentrum zu linearem 5'-GMP hydrolysiert [180]. Sildenafil besetzt die cGMP-Bindestelle mit einer 1 000 Mal höheren Affinität als das eigentliche Substrat, wird im Gegensatz zu cGMP aber nicht abgebaut [180]. Indem PDE5-Inhibitoren so die Bindestelle von cGMP besetzen, hemmen sie dessen Abbau und steigern damit die cGMP-Konzentration in der glatten Muskulatur [180]. Neben der katalytischen Stelle der PDE5 bindet cGMP auch an einer allosterischen Bindungsstelle des Enzyms [180]. Folge der allosterischen Bindung ist eine weitere Verstärkung der Enzymaktivität [180]. Steigt die cGMP-Konzentration durch einen PDE5-Inhibitor, erhöht sich durch die Besetzung der allosterischen Bindungsstelle die Aktivität der katalytischen Domäne, so dass mehr Sildenafil gebunden wird [180]. Dies bedeutet, dass der PDE5-Inhibitor seine eigene Wirksamkeit potenziert [180].

Der Effekt von Sildenafil wurde in mehreren Studien mit unterschiedlichsten Ursachen für ED untersucht. Ein Review von elf Studien mit 2 500 Patienten zeigte eine signifikant verbesserte erektile Funktion nach Einnahme von Sildenafil, 25 bis 100 mg, im Vergleich zur Placebo-Gruppe [184]. Diese Verbesserung war unabhängig von Alter, ethnischen Ursprung, Ätiologie, Schweregrad, Dauer der ED oder dem Vorliegen von Komorbiditäten [184].

Weil die PDE5 nicht nur im Penis, sondern auch in anderen Geweben vorkommt, führt dies zu unerwünschten Wirkungen. Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Gesichtsröte, Dyspepsie, Schwellung der Nasenschleimhäute und Störungen des Farbsehens [185, 186]. VIAGRA® wird schnell vom Körper aufgenommen und erreicht nach einer Dosis die maximale Plasmakonzentration bereits 60 Minuten später [186]. Es dauert vier Stunden bis die Hälfte des Wirkstoffes ($T_{1/2}$) wieder abgebaut wurde [186]. Bei Patienten mit psychischen Ursachen für ihre erektile Dysfunktion spricht Sildenafil bei 84 % an, bei Patienten mit zentralen oder lokalen Problemen der NO-Produktion hingegen gelingt dies nur bei 43 - 53 % [187].

Vardenafil

Ebenso wie Sildenafil inhibiert Vardenafil, auch unter LEVITRA® bekannt, die Phosphodiesterase-5, jedoch mit einer 10-fach höheren Potenz [188, 189]. Die Hydrolyse von cGMP in GMP wird bereits mit der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von 0,7 nM unterbunden [188, 189]. Vardenafil wird als Einzeldosis mit 10 mg oder 20 mg eingenommen [188]. Bereits nach 0,7 Stunden erreicht Vardenafil die maximale Konzentration im Plasma und schon nach 30 Minuten berichten 50 % der Patienten über eine Erektion [188]. Mit Ausnahme der pharmakokinetischen Eigenschaften sind LEVITRA® und VIAGRA® einander sehr ähnlich [189]. Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Vardenafil beträgt etwa vier bis fünf Stunden [188]. Unerwünschte Nebeneffekte entsprechen, bis auf die fehlende Beeinträchtigung des Visus, denen von Sildenafil [190, 191].

Randomisierte, kontrollierte Studien, bei denen 4 268 Männer eine einheitliche Dosis Vardenafil über zwölf Wochen bekommen haben, fanden heraus, dass es bei 69 % der Männer mit Vardenafil zur Verbesserung der Erektion gekommen ist [190, 191]. Bei der Kontrollgruppe mit Placebo hingegen war dies nur bei 26 % der Patienten der Fall [190, 191]. Eine Metaanalyse von Studien mit unterschiedlichen Dosierungen konnte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen 20 mg, 10 mg oder 5 mg nachweisen [190]. In einer 2-Jahres-Studie wurde die Effektivität von Vardenafil untersucht, mit dem Ergebnis, dass 90 - 92 % der Patienten über eine Verbesserung der Erektion und 92 - 94 % über erfolgreichen Geschlechtsverkehr berichteten [192]. In Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit des Wirkstoffes kommt es bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen zu keinen Einschränkungen beim Geschlechtsverkehr [193].

Tadalafil

Das Medikament Cialis® mit dem Wirkstoff Tadalafil ist ein weiterer PDE5-Inhibitor, jedoch mit deutlichen Unterschieden in der Strukturformel zu Sildenafil und Vardenafil

[189]. Außerdem weist dieser geringe Aktivitäten gegenüber fast allen anderen PDE-Isoenzymen auf. Bei der PDE1, PDE4, PDE7 und PDE10 lag die IC50-Ratio (IC50PDEX/IC50PDE5) bei über 10 000 und bei der PDE6 sogar bei 780 [194]. Auch für die PDE11A ist die Selektivität von Tadalafil deutlich höher, als im Vergleich dazu bei Sildenafil oder Vardenafil [189, 194]. Dazu kommt, dass die PPE11A besonders häufig in der Prostata, den Hoden und der Skelettmuskulatur vorkommt [195]. Nach der Einnahme von 20 mg Cialis® dauert es etwa 30 Minuten bis zur ersten Peniserhärtung nach sexueller Stimulation [96]. Bis die Hälfte des Wirkstoffes im Plasma abgebaut ist dauert es bis zu 17,5 Stunden [96].

In kontrollierten Studien mit einheitlicher Dosierung wies Tadalafil signifikante Steigerung aller Effizienzen auf. Durch fünf randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1 112 Männern, die an milder ED verschiedenster Herkunft sowie Hypertonie, stabilen koronaren Herzerkrankung oder Diabetes leiden, wurde herausgefunden, dass eine Dosis von 2,5 - 25 mg die Erektion bei 42 - 81 % der Männern verbessert hat [196]. In der Kontrollgruppe verspürten nur 35 % der Probanden eine Verbesserung [196]. Nach der Einnahme von 20 mg Tadalafil haben 73 - 80 % der Männer über einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr innerhalb von 30 Minuten bis 36 Stunden berichtet [196]. Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie untersuchte an 384 Männern den Effekt 24 bis 36 Stunden nach Einnahme des Medikaments, wobei 61 % und 64 % eine Besserung der Erektion wahrgenommen haben [197]. Die häufigsten Nebenwirkungen bei täglicher Einnahme von bis zu 100 mg Tadalafil sind Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Dyspepsie und Myalgie [198]. Im Gegensatz zu Sildenafil und Vardenafil kommt es bei Tadalafil nicht zur Gesichtsröte und kaum zu visuellen Veränderungen, dafür klagten jedoch fünf Prozent über Rückenschmerzen [198]. Bei einer Dosis bis 20 mg hat der Wirkstoff weder Einfluss auf Herzfrequenz, noch auf den Blutdruck [199].

PDE3/PDE4-Inhibitoren

Nicht nur cGMP, sondern auch cAMP könnte als Angriffspunkt bei der Therapie der ED dienen [166]. Der Grund dafür besteht darin, dass cAMP die cAMP-abhängige Proteinkinase aktiviert [123, 150, 151]. Über die Aktivierung anderer Proteine, wie Ca^{2+} -Kanäle, hemmt diese Proteinkinase zelluläre Kontraktionsmechanismen [123, 150, 151]. Die intrazelluläre cAMP-Konzentration im menschlichen erektilen Gewebe wird hauptsächlich durch die PDE3 und die PDE4 reguliert [200-202]. Obwohl diese Signalkaskade zur Relaxation glatter Muskulatur des Corpus cavernosus penis dient, wurden nur wenige Studien durchgeführt [203]. In-vitro Experimente führen zu der Überlegung, ob die PDE3 und die PDE4 die vorherrschenden PDE-Isoenzyme im CC sind [200].

1.9.3 Klinische Anwendung von Phosphodiesterase-Inhibitoren

Schon bevor bekannt war, dass Xanthin-Derivate, wie Theophyllin und Koffein, nicht selektive PDE-Inhibitoren sind, wurden sie therapeutisch als Bronchodilatoren, Diuretika und Inotropika eingesetzt [204]. Ihr klinischer Erfolg rückte jedoch in den Schatten des schlechten Risiko-Nutzen-Verhältnisses und der Nebenwirkungen. Die molekularen Unterschiede zwischen den PDE-Familien wurden in den 1970er- und 1980er-Jahren mittels Gelfiltrations- und Ionenaustauschchromatographie verschiedener Organe, wie z. B. dem Gehirn, der Niere und der Leber, entdeckt. Bei den Messungen stellten sich verschiedene Spezifitäten und Affinitäten für cAMP und cGMP heraus. Auch unterschiedliche Reaktionen auf Effektoren, wie Kalzium und Calmodulin konnten nachgewiesen werden. Diese PDE ist heute als Kalzium-/Calmodulin-sensitive PDE1 bekannt [205-210]. Die heutige PDE3 wurde anhand der Sensitivität auf Cilostamide von der PDE4 abgegrenzt, die auf das Medikament Ro20-1724 sensitiv reagierte [211]. Auch durch den Effekt von cGMP auf die Enzyme, wurden diese klassifiziert in die cGMP-inhibierte cAMP-hydrolysierende PDE3, die durch cGMP stimulierte cAMP-hydrolysierende PDE4 und die cGMP spezifische PDE5 [208, 209, 211]. Diese ersetzen nach ihrer Entdeckung die unspezifischen PDE-Inhibitoren. Obwohl die Phosphodiesterasen mittlerweile, wie oben beschrieben, in elf Familien klassifiziert wurden, werden nur die PDE3-, PDE4- und PDE5-Inhibitoren weit verbreitet therapeutisch eingesetzt [210].

PDE3-Inhibitoren

Zur akuten Behandlung von dekompensierter oder therapierefraktärer Herzinsuffizienz sowie bei Patienten vor Herztransplantationen wird der PDE3-Inhibitor Milrinone eingesetzt [210, 212]. Obwohl dieser positiv inotrop, lusitrop und vasodilatorisch auf den Kreislauf wirkt, erhöht er sogar die jährliche Mortalität dieser Patienten [213, 214]. Die Ursache davon sind die unerwünschten Nebenwirkungen Arrhythmie und Herzstillstand [208, 210, 212, 213].

Neben Milrinone wird auch der PDE3-Inhibitor Cilostazol im klinischen Alltag bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) eingesetzt, die durch ischämiebedingte Beinschmerzen und Krämpfe imponiert [215]. Durch die Therapie der pAVK mit Cilostazol bessert sich die Claudicatio intermittens und die Gehstreckenverkürzung durch die cAMP vermittelte Vasodilatation, die Hemmung der Plättchenaggregation und der Gefäßwandinflammation [215].

PDE4-Inhibitoren

Nachdem die Expression der einzelnen Phosphodiesterasen in den Immun- und Entzündungszellen untersucht wurde, fiel auf, dass in basophilen, eosinophilen und neutrophilen Leukozyten sowie in Makrophagen, Mastzellen, Monozyten und T-Lymphozyten die PDE4 vorkommt [210, 216]. Diese Ergebnisse lieferten den Reiz der PDE4-Inhibitoren als neue Therapiemöglichkeit für Asthmapatienten [210, 216].

Die stark antiinflammatorische Wirkung von frühen PDE4-Inhibitoren, besonders Rolipram, regte das Interesse der Pharmaindustrie zur Behandlung von Erkrankungen des Respirationstrakts, die in Zusammenhang mit Entzündungen stehen, wie Asthma, COPD, allergischer Rhinitis und idiopathische Lungenfibrose an [210, 216-218]. Auf

Grund der zahlreichen gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie Nausea, Emesis und Diarrhoe, wurde die Entwicklung verbesserter PDE4-Inhibitoren gefördert [216-218]. Dabei haben es mittlerweile die zwei PDE4-Inhibitoren Roflumilast und Cilomilast in klinische Studien der Phase III geschafft [210, 216-218]. Roflumilast ist mittlerweile erhältlich zur Behandlung von schwerer COPD in Kombination mit chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen als Zusatz zu den Bronchodilatoren [216-218]. Es dient der Verbesserung der Lungenfunktion und der Senkung der Anzahl an Exazerbationen [210, 216-219].

PDE5-Inhibitoren

Neben dem Einsatz zur Therapie von ED, wie bereits weiter oben ausführlich erläutert wurde, können PDE5-Inhibitoren auch bei pulmonaler Hypertonie (PAH) eingesetzt werden [220]. Dies wurde vor allem durch die 2002 gestartete SUPER-1-Studie mit 278 Patienten gezeigt [220, 221]. Dabei wurde den Patienten drei Mal täglich 20 mg, 40 mg oder 80 mg Sildenafil oder Placebo über zwölf Wochen verabreicht [220, 221]. Nachdem diese Studie gute Ergebnisse zur Langzeitbehandlung von PAH geliefert hatte, wurde Sildenafil 2005 durch FDA und EMEA für PAH-Patienten zugelassen [220].

1.9.5 Weitere Indikationen für PDE-Inhibitoren in der Urologie

Neben dem Einsatz der PDE5-Inhibitoren zur Therapie von erektiler Dysfunktion wird auch der Einsatz zur Behandlung von anderen urologischen Erkrankungen erprobt. In einem Zeitraum von neun Monaten wurde anhand einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, Phase 2b Studie in 16 Zentren in Deutschland der Effekt von Vardenafil untersucht [222]. Dafür wurden Patienten zwischen 45 und

64 Jahren mit einer seit mindestens sechs Monaten bestehender BPH/LUTS und einem International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 12 registriert [222]. Von 222 Männern erhielten 109 zwei Mal täglich über acht Wochen 10 mg Vardenafil und 113 ein Placebo-Präparat [222]. Diese Studie zeigte, dass sich bei den Patienten, die Vardenafil erhielten, LUTS, ED und die Lebensqualität signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe verbesserten [222]. Dadurch wurden präklinische Ergebnisse von Vardenafil gefestigt [223, 224].

Ähnliche Ergebnisse wurden auch für andere PDE5-Inhibitoren publiziert [225, 226]. In der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie zu Sildenafil zeigte sich, dass Sildenafil zu einer signifikanten Verbesserung des IPSS, des „Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index“ (BPHII), der Lebensqualität und des Fragebogens zur Selbsteinschätzung und Beziehung führt [225]. Für Tadalafil wurde dieses Ergebnis mit einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, zweiarmigen Phase 2b Studie in 21 Zentren der Vereinigten Staaten belegt [226]. Dabei wurden 281 Patienten über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit 5 mg Tadalafil in den ersten sechs Wochen und 20 mg in den darauffolgenden sechs Wochen oder mit Placebo behandelt [226]. Auch diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass Tadalafil eine signifikante Besserung des IPSS sowohl nach sechs als auch noch deutlicher nach zwölf Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe ermöglicht [226].

Auf Grund dieser positiven Studienlage sowie der pharmakologischen Eigenschaften von Tadalafil wurde die Substanz vor wenigen Jahren zur Behandlung des BPS zugelassen [70, 73, 99, 164]. Dabei wird vermutet, dass Tadalafil über eine glattnuskuläre Relaxation in der Prostata zu einer Verminderung von urethraler Obstruktion bzw. BOO führt und so zu Verbesserungen von Harnfluss, Blasenentleerung und Symptomatik. Zudem werden weitere Mechanismen diskutiert [73]. Im Hinblick auf die LUTS-Behandlung hat Tadalafil gegenüber anderen PDE5-Inhibitoren den Vorteil einer langen Halbwertszeit, so dass eine einmalige tägliche Einnahme ausreicht [104]. Es bestehen jedoch verschiedene Kontraindikationen, welche eine Anwendung ausschließen und unbedingt zu beachten sind [70, 73, 104].

Die Effektivität ist mit der von α_1 -Blockern vergleichbar [227]. Die Studienlage zur Effektivität von Kombinationen mit Tadalafil ist bislang jedoch eher vorläufig. Eine jüngste Metastudie liefert jedoch Anhaltspunkte, dass die Kombination von PDE5-Inhibitoren (z. B. Tadalafil) mit α_1 -Blockern die mit Abstand effektivste medikamentöse Option zur BPS-Behandlung darstellen könnte, die bislang getestet wurde [100].

Auch für eine Anwendung zur pharmakologischen Behandlung einer Ejaculatio praecox scheinen PDE5-Inhibitoren geeignet [166]. Klinische Studien haben bestätigt, dass die NO –cGMP-Signalkaskade die glatte Muskulatur der Samenblase reguliert und damit wird den PDE5-Inhibitoren großes Potential zugesprochen [228, 229]. Sogar bei Frauen wird inzwischen über die Anwendung bei der sexuellen Dysfunktion „female-sexual-arousal-disorder“ (FSAD) zur Linderung dieser Symptomatik nachgedacht [230]. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-Over-Studie untersuchte als erste klinische Studie die Wirkung von Sildenafil bei prämenopausalen Frauen zwischen 22 und 38 Jahren mit einer Dosis von 25 mg, 50 mg oder dem Placebopräparat [231]. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung des FSAD und auch andere qualitative sexuelle Funktionen, wie Vergnügen und Orgasmus, nahmen zu [231].

1.9.6 Die Phosphodiesterase 10A

Zahlreiche Studien zeigen auf, dass existierende oder neue PDE-Inhibitoren auch für nicht-urologische Erkrankungen eingesetzt werden könn(t)en [210, 212-217, 219]. Über die bisher genannten Beispiele hinaus werden aktuell auch PDE10A Inhibitoren zur antipsychotischen Therapie von Schizophrenie sowie anderen neurologischen und neurodegenerativen Krankheitsbildern diskutiert und untersucht [232].

Die PDE10A wird besonders stark in Putamen, Nucleus caudatus und dem Hoden exprimiert, kommt jedoch auch in der humanen Prostata vor [233]. Eine Studie von 2015 beschreibt die Sequenzveränderung des PDE10A-Gens neben anderen PDE-Genen in Prostatagewebe mit Prostatakarzinom [234]. Eine Genvariante der PDE10A, die bei 19 % der Patienten beschrieben wurde, kam ausschließlich in Tumorgewebe

vor [234]. In nicht-onkologischem Zusammenhang ist jedoch bislang nichts über die Bedeutung der PDE10 in der Prostata bekannt. PDE10 hydrolysiert sowohl cAMP, als auch cGMP [166]. In den letzten Jahren wurden zahlreiche PDE10-spezifische Inhibitoren entwickelt, wovon TC-E 5005 seit kurzem kommerziell erhältlich ist und für Forschungszwecke zur Verfügung steht [235]. Da die PDE10 beide zyklische Nukleotide angreift und in der Prostata vorkommen soll, wurden in der vorliegenden Arbeit die Effekte von TC-E 5005 auf die Kontraktion von humanem Prostatagewebe untersucht.

2 Zielsetzung

Spätestens die Zulassung des PDE5-Inhibitors Tadalafil zur Behandlung BPH-bedingter LUTS weckte das Interesse für die mögliche Bedeutung der PDE5 sowie anderer PDE-Isoformen bei der Regulation des glattnuskulären Tonus in der Prostata [222-224]. Da LUTS bzw. obstruktive Symptome wesentlich vom Tonus der glatten Muskulatur der Prostata abhängen, ist die Hemmung der glattnuskulären Kontraktion eine wichtige Strategie zur Behandlung dieser Erkrankung [59, 92, 104]. Die Bedeutung der PDE10 für die Regulation des glattnuskulären Tonus in der Prostata ist derzeit noch unbekannt, jedoch soll PDE10A in der Prostata vorkommen [233]. Seit kurzem ist nun mit TC-E 5005 ein Inhibitor mit großer Spezifität für PDE10 erhältlich, was erstmalig Untersuchungen zur Bedeutung der PDE10 in der humanen Prostata erlauben [236]. Dies war Gegenstand in der vorliegenden Arbeit.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Hemmt TC-E 5005 die neurogene Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe, induziert durch elektrische Feldstimulation (EFS)?
2. Hemmt TC-E 5005 die Endothelin-induzierte Kontraktion der humanen Prostata, induziert durch die Endotheline 1, 2 und 3?
3. Hemmt TC-E 5005 die α_1 -adrenerge Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe, induziert durch Noradrenalin und Phenylephrin?
4. Hemmt TC-E 5005 die Thromboxan-induzierte Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe, induziert durch U46619?
5. Wird durch eine Kombination von TC-E 5005 mit einem PDE5-Inhibitor die Hemmung der glattnuskulären Kontraktion verstärkt?
6. Hemmt TC-E 5005 die Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe rezeptorabhängig?

3 Materialien und Methoden

3.1 Humanes Prostatagewebe

Alle präsentierten Untersuchungen wurden zuvor von der Ethik-Kommission der LMU genehmigt. Alle Gewebe wurden vollständig anonymisiert verwendet. Persönliche Daten der Patienten wurden weder gespeichert noch aufgezeichnet.

Die Gewebe wurden im Rahmen von radikalen Prostatektomien gewonnen, welche auf Grund von Tumorleiden an der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Campus Großhadern, durchgeführt wurden. Unmittelbar nach Entnahme des Organs wurden die Prostatae während der Operation anstatt wie üblich in Formaldehyd in eine organerhaltende Lösung (Custadiol®) überführt. Eingelegt in dieser Lösung wurden die Organe unverzüglich aus dem Operationssaal in das Pathologische Institut (Campus Großhadern) gebracht, wo von den zuschneidenden Pathologinnen und Pathologen Gewebe entnommen wurden. Diese Proben wurden aus der periurethralen Zone der Prostata entnommen, da sich diese meist als tumorfrei erweist. Prostatakarzinome manifestieren sich nämlich bevorzugt in der Außenzone [4, 237, 238]. Unmittelbar vor der Entnahme erfolgte eine makroskopische Inspektion durch die zuschneidende Pathologin/den zuschneidenden Pathologen. Ergab sich dabei ein Befall der periurethralen Zone, was nur in wenigen Einzelfällen vorkam, so wurde diese Prostata nicht für die vorliegende Arbeit verwendet. Durch diese Vorgehensweisen konnte gewährleistet werden, dass die Forschungsgruppe die gezeigten Versuche mit tumorfreiem Gewebe der Prostata durchführten. Unmittelbar nach der Gewebeentnahme wurden die Proben, abermals in Custadiol, in das benachbarte urologische Forschungslabor überstellt. Insgesamt verging weniger als eine Stunde zwischen der Entnahme der Prostata im Operationssaal und dem Eintreffen der Gewebeproben im urologischen Forschungslabor des Uniklinikums Großhadern.

3.2 Organbadversuche

Die vorliegende Arbeit untersucht die Kontraktion von humanem Prostatagewebe und darauf einwirkende Effekte von Inhibitoren. Die myographische Messung der Kontraktilität erfolgt anhand von sogenannten „Organbädern“.

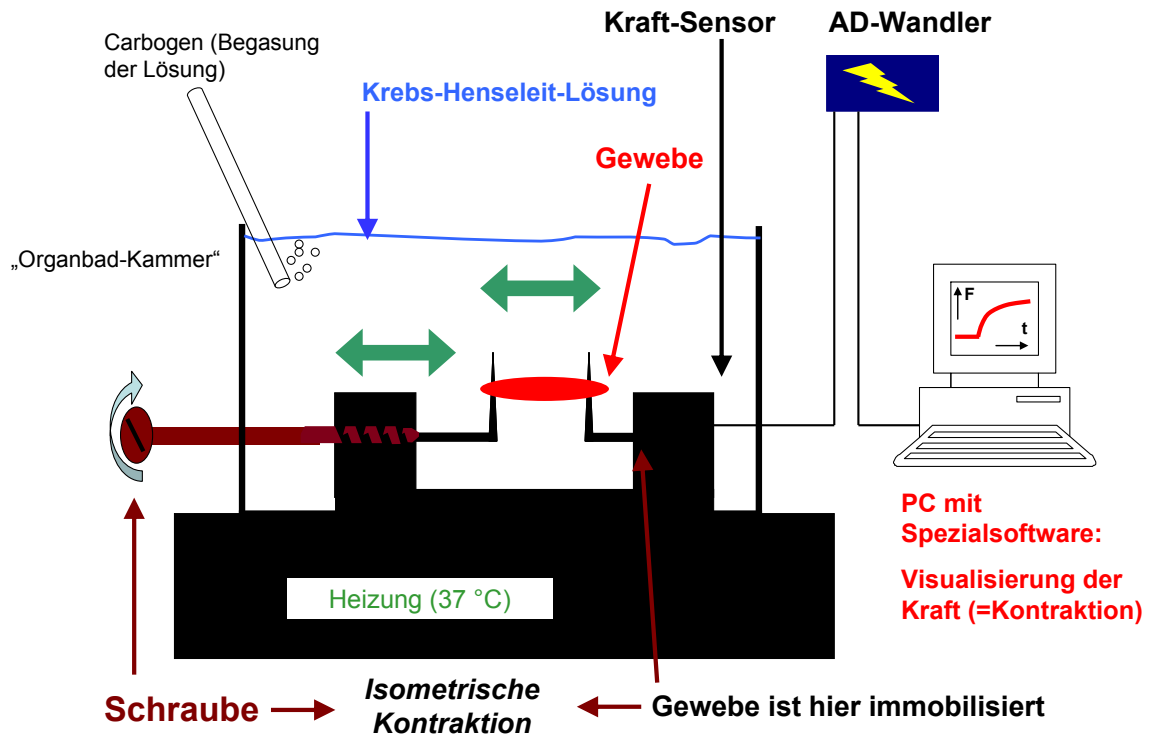


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Organbadaufbaus. Aus: Hennenberg, M.: „Physikalische und molekularbiologische Methoden in der medizinischen Forschung“, Nummer im Vorlesungsverzeichnis: 7C4002 (Ringvorlesung, Wahlveranstaltung LMU,) LIFE-Zentrum, Ludwig-Maximilians Universität München

3.2.1 Bezug der Kontraktion auf die KCl-induzierte Kontraktion

In Organbadversuchen wird der Tonus der glatten Muskulatur als Kraft gemessen, und dementsprechend in Gramm (g) oder Milli-Newton (mN) ausgedrückt. Ob man nun den glattemuskulären Tonus in absoluten Werten angibt oder den gemessenen Tonus als prozentualen Anteil von der Kaliumchlorid-induzierten Kontraktion angibt ist in der Literatur gleich verbreitet.

Generell wird durch eine Applikation von hochmolarem Kaliumchlorid (KCl) eine glattmuskuläre Gewebekontraktion ausgelöst. Der Mechanismus der rezeptorunabhängigen Kontraktion wird nachfolgend erläutert. Bei einer Zelle ist das Zellinnere sehr kaliumreich, wohingegen der Extrazellularraum nur eine geringe Kaliumkonzentration aufweist [239]. Vergleicht man nun eine Zelle mit unserem Versuchsaufbau, kann man das Zellinnere mit dem Gewebestück im Organbad und den extrazellulären Raum mit der im Organbad befindlichen Krebs-Henseleit-Lösung vergleichen. Wird KCl der Krebs-Henseleit-Lösung hinzugefügt, steigt die Kaliumkonzentration im Organbad auf etwa 80 mM. Da diese Konzentration höher ist als die Kaliumkonzentration im Zellinneren des Gewebes, kommt es zu einer raschen Depolarisation des Membranpotentials [239]. Dies wiederum führt zu einer Öffnung der spannungsgesteuerten Kalzium-Kanäle [239]. Da der Konzentrationsgradient von Kalzium von extrazellulär nach intrazellulär deutlich abnimmt, findet ein Kalziumeinstrom ins Zellinnere statt, der die Kontraktion der Muskelzellen bedingt [239].

Im Hinblick auf die Auslegbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit, erschien es als vorteilhaft, diese als prozentualen Anteil an der KCl-induzierten Kontraktion anzugeben. Dies liegt vor allem darin begründet, dass damit sämtliche Schwankungen, wie die unterschiedlichen Größen und die glattmuskuläre Beschaffenheit der Gewebestücke ausgeglichen werden können [240-242]. Vor allem bei Prostatagewebe hat dies enorme Bedeutung, da der hyperplastische Anteil schwankt, auch wenn bei über 80 % der Prostatakrebs-Patienten eine BPH vorliegt [243, 244]. Auch das Verhältnis von Stroma zu Drüsengewebe wird dadurch vergleichbar gemacht [240-242]. Bei anderen glattmuskulären Geweben, wie beispielsweise Blutgefäße eines Ratten-Stammes, können absolute Werte gut verglichen werden [132, 239].

3.2.2 Beschreibung der Organbäder

Für die Durchführung der Versuche wurden aus dem Prostatagewebe Stücke auf eine Größe von ca. 6 x 3 x 3 mm in Custadiol-Lösung zugeschnitten. Die mit Krebs-Henseleit-Lösung gefüllten Organbäder, wurden während des ganzen Versuchs mit Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) begast.

Für diese Arbeit wurden zwei verschiedene Organbäder benutzt. Davon wurde eines von der Firma Föhr Medical Instruments hergestellt, das mit sechs Organbadkammern ausgestattet ist. Jede der Organbadkammern hat ein Fassungsvermögen von 10 ml und zwei jeweils gegenüberliegende Haken, zwischen denen die Gewebestücke eingespannt wurden. Der eine Haken ist fest an der Kammerwand befestigt und dient der Kraftübertragung. Der zweite Haken ist frei beweglich an einer Schraubvorrichtung befestigt, wodurch der Abstand zwischen den beiden Haken modelliert werden kann. Bei dem anderen Organbad handelt es sich um eine Fertigung der Firma Danish Mytotechnology (DMT, Dänemark) mit vier Organbadkammern. Auch diese Organbadkammern haben ein Fassungsvermögen von 10 ml und zwei gegenüberliegende Haken, von denen wieder einer fest mit der Kammerwand verbunden ist.

3.2.3 Vorbereitung der Organbäder

Die zwischen den beiden Haken positionierten Prostatastücke befinden sich in der Krebs-Henseleit-Lösung, die durch die integrierte Heizvorrichtung auf konstanten 37 °C temperiert ist. Durch die Begasung mit Carbogen werden zwei Effekte erzielt. Zum einen führt das CO₂ im Carbogen zu einem stabilen pH-Wert und gleichbleibender Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung. Das O₂ dient zum anderen der Versorgung des Gewebes. Nach Einhaken der Prostatastücke wird durch Drehung der Schraubvorrichtung des Kammerystems eine passive Vorspannung von +4,90 bis +5 mN erzeugt. Darauf folgt eine 30-minütige Äquilibrationsphase, in der ein spontaner, passiver Tonusabfall charakteristisch ist. Daher muss insgesamt dreimal die angestrebte Vorspannung von 5 mN eingestellt werden, bis diese nach 30 Minuten konstant bleibt. Nun erfolgt mit Hilfe eines Computers und des Programms „Labchart“ die Aufzeichnung der Kraft-Kurve. Für jede Organbadkammer läuft am Computer eine

separate Spalte in der die jeweilige Tonus-Kurve übertragen wird. Nachdem für einige Minuten eine konstante Spannung aufgezeichnet wurde, die als Basis-Linie 1 (Base 1) bezeichnet wird, gibt man 400 µl einer zweimolaren KCl-Lösung in jede Organbadkammer und erreicht damit eine finale Kaliumkonzentration von 80 mM im Organbad. Die sofortige Kontraktion der Gewebestücke verzeichnet der Computer als steilen Aufstieg der Kurven. Kommt es in einer Organbadkammer nicht zur Kontraktion, wird dieses Prostatastück verworfen und der Channel nicht weiter verfolgt.

Sobald sich alle Kurven in der Plateau-Phase der Kontraktion befinden, werden die Organbadkammern dreimal in Folge mit der Krebs-Henseleit-Lösung ausgewaschen. Nachdem sich nach etwa zehn Minuten wieder eine konstante Basislinie eingependelt hat, wurde randomisiert in jeweils zwei Organbadkammern der Inhibitor pipettiert bzw. das Lösungsmittel (Kontrolle) in die übrigen Organbadkammern. Die Basis-Linie 2 (Base 2) wurde nach 30-minütigem Einwirken des Inhibitors ermittelt, bevor der Effekt des Inhibitors durch Auslösen einer Kontraktion mit einem Agonisten getestet wurde.

3.3 Myographische Stimulation

Um im Organbad die Kontraktion als Kraftänderung myographisch messbar zu machen, sind die Gewebestücke so eingespannt, dass keine Längenänderung möglich ist. Diese isometrische Kontraktion macht es möglich, dass eine Kraftentwicklung über einen Sensor gemessen werden kann. Die graphische Darstellung machen der Analog-Digital-(AD-)Wandler und die Software „Labchart“ möglich. Proportional zur Kontraktion steigt auch die Höhe der gemessenen Kraft abhängig von der Zeit. Nachdem man daher einen Agonisten, wie Noradrenalin, auf das Prostatagewebe gegeben hat, kommt es zur Kontraktion bzw. zur Zunahme des glattemuskulären Tonus und damit der gemessenen Kraft.

In der vorliegenden Arbeit wurden die elektrische Feldstimulation (EFS) mit steigenden Frequenzen und kumulative Konzentrationen von exogenen Rezeptor-Agonisten, wie

den α_1 -Agonisten Noradrenalin und Phenylephrin, des Thromboxan-Analogons U46619 und der Endotheline 1, 2 und 3 zum Auslösen glattmuskulärer Kontraktion verwendet. Schwerpunktmäßig wurde dabei eine Hemmung dieser Kontraktionen durch den PDE10A-Inhibitor TC-E 5005 und den PDE5-Inhibitor Tadalafil untersucht. Dabei wurde für jeden Agonisten eine separate Untersuchungsreihe durchgeführt.

3.3.1 Electric Field Stimulation (EFS)

Die elektrische Feldstimulation generiert Aktionspotentiale in den Neuronen der Gewebeproben [245, 246]. Auf Grund der Aktionspotentiale werden im Gewebestück endogene Neurotransmitter freigesetzt (Noradrenalin), die wiederum zur Kontraktion führen [245, 246]. Diese Form der Kontraktion kommt am ehesten den physiologischen Bedingungen gleich.

Um Versuche mit der elektrischen Feldstimulation für diese Arbeit auszuführen, wurde das oben beschriebene Organbad der Firma Föhr Medical Instruments (FMI) benutzt. In diesem Organbad sind jeweils zwei gegenüberliegende Platinplatten installiert, die die Gewebestücke umgeben. Die exakte Länge und Stärke des Stromimpulses kann über einen Stromapplikator der Firma Astro-Med, Inc. GRASS Product Group S48 Stimulator reguliert werden.

3.3.2 Kontraktion mit adrenergen Agonisten

Sowohl die Wirkung von Noradrenalin als auch von Phenylephrin beruht auf der Bindung an Adrenozeptoren und deren Aktivierung [58-60, 104, 127, 247, 248]. Noradrenalin wird neben Adrenalin und Dopamin zu den Katecholaminen gezählt und entfaltet seine Wirkung im Körper als Hormon sowie als endogener Neurotransmitter [60]. Das Besondere an Noradrenalin ist, dass es zwar an allen vorkommenden Adrenozeptoren, dem α_1 -, dem α_2 -, und dem β -Adrenozeptor, binden kann, jedoch mit unterschiedlicher Affinität [60]. Phenylephrin ist ein sehr selektiver Agonist für α_1 -Adrenozeptoren [247, 248].

Zur Applikation in die Organbadkammern wurde von Phenylephrin und Noradrenalin bei jeder Anwendung eine frische Stammlösung mit einer Konzentration von 10 mM hergestellt. Diese Stammlösung wurde anschließend mit destilliertem Wasser zu einer 1 mM und einer 0,1 mM Lösung verdünnt. Kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden durch Applikation dieser Lösungen nach unten beschriebenen Schemata konstruiert.

Zum Erstellen der Stammlösung wurde Noradrenalin und Phenylephrin, das als Pulver auf -4 °C gelagert wurde, im Bereich von 2 - 3 mg abgewogen. Danach wurde der Quotient aus dem in Milligramm abgewogenem Gewicht und dem Hundertstel des molekularen Gewichts berechnet. Daraus ergibt sich das Volumen des Lösungsmittels in Milliliter, mit dem man eine 10 mM Lösung von Noradrenalin oder Phenylephrin erhält. Als Lösungsmittel hat destilliertes Wasser gedient.

$x \text{ (mg Phenylephrin)} / 2,0367 = x \text{ ml Lösungsmittel} \rightarrow 10 \text{ mM Stammlösung bzw.}$

$x \text{ (mg Noradrenalin)} / 2,0564 = x \text{ ml Lösungsmittel} \rightarrow 10 \text{ mM Stammlösung}$

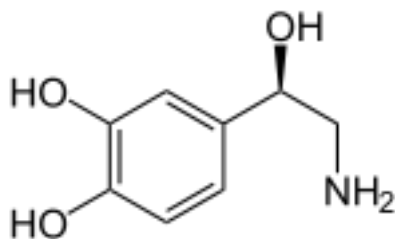


Abbildung 6: Strukturformel von Noradrenalin.

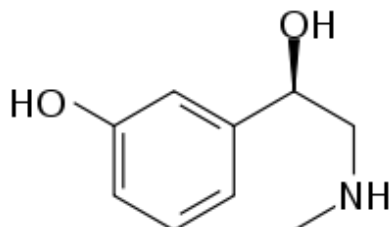


Abbildung 7: Strukturformel von Phenylephrin.

3.3.3 Kontraktion durch Thromboxan-Analogon U46619

Der instabile Mediator Thromboxan A₂ (TXA₂), aus der Arachidonsäure gebildet wird, hat nur eine Halbwertszeit von 32 Sekunden [128]. Das TXA₂-Analogon U46619 ist stabiler, und aktiviert ebenfalls den TXA₂-Rezeptor [128]. Über die Aktivierung des PLC/IP₃-Ca²⁺-Signalwegs, sowie er Rho-Kinase, führt dieses Analogon im Organbad zur Kontraktion des glattmuskulären Prostatagewebes [128]. U46619 wurde als 10 mM Lösung in Ethanol im -80 °C-Kühlschrank gelagert und für die Versuche zu 1, 0,1 und 0,01 mM Lösungen verdünnt.

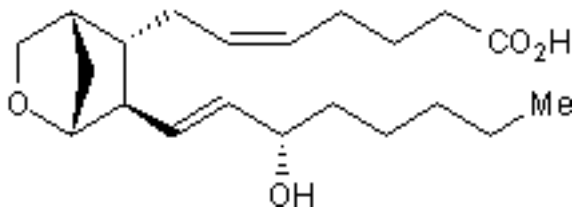


Abbildung 8: Strukturformel von U46619 .

3.3.4 Kontraktion durch Endotheline

Die Endotheline können in die drei strukturell verwandten Isopeptide Endothelin-1 (ET-1), Endothelin-2 (ET-2) und Endothelin-3 (ET-3) untergliedert werden [136, 137]. Alle drei setzen sich aus 21 Aminosäuren zusammen und weisen jeweils zwei Disulfidbrücken auf [136, 137]. Endothelin-1 ist bekannt als stärkster Vasokonstriktor glatter Gefäßmuskulatur [138]. Die Vermittlung der Wirkung erfolgt über die Endothelinrezeptoren ET(A) und ET(B) [138]. Die verschiedenen Endotheline unterscheiden sich anhand unterschiedlicher Affinitäten zu den beiden Endothelinrezeptoren, was über die Struktur ihres N-terminalen Endes beeinflusst wird [139, 140]. Zu ET(A) weist ET-1 eine höhere Affinität auf als ET-2, hingegen bindet ET-3 mit höherer Affinität an ET(B) als ET-1 [139, 140]. Ähnlich wie bei der α_1 -adrenergen Kontraktion wird nach Aktivierung der Endothelinrezeptoren durch einen Agonisten G-Protein gekoppelt eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst [142, 147].

Daraus resultiert die Aktivierung der PLC, die PIP2 zu den beiden „Second Messengern“ IP3 und DAG hydrolysiert [142, 147]. Da DAG die PKC stimuliert, wird eine Kontraktion herbeigeführt [142, 147]. Auch der RhoA/Rho-Kinase-Signalweg soll hierbei eine Rolle spielen [249]. Die Endotheline 1, 2 und 3 fanden Einsatz in der vorliegenden Arbeit.

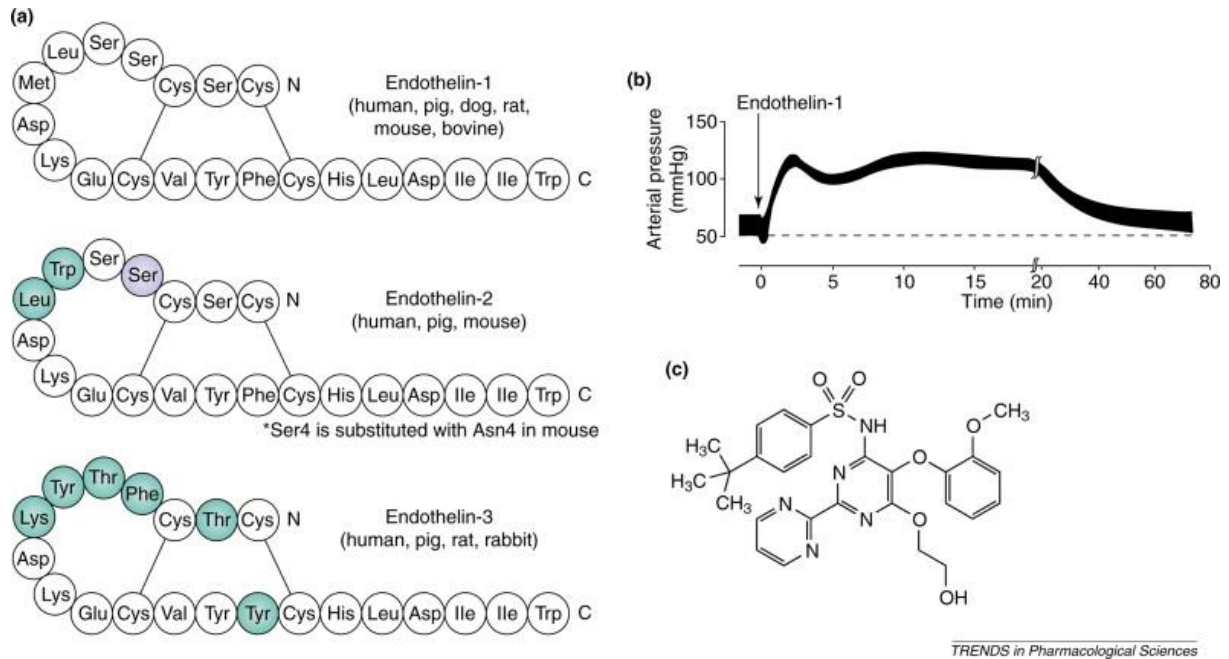


Abbildung 9: Die Aminosäuresequenzen von den Endothelinen 1-3 [250].

3.4 Inhibitoren

Für diese Arbeit wurden die zwei Inhibitoren TC-E5005 und Tadalafil benutzt. Der Effekt von TC-E5005 wurde auf die EFS-, Phenylephrin-, Noradrenalin-, U46619- und die Endothelin-1-, Endothelin-2- sowie Endothelin-3-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe untersucht. Außerdem wurde die Auswirkung einer Kombination von TC-E5005 und Tadalafil auf die EFS-induzierte Kontraktion untersucht. Bei den Inhibitoren handelt es sich um selektive PDE-Inhibitoren, wobei TC-E5005 die PDE10A und Tadalafil die PDE5 hemmt.

Bei TC-E5005 handelt es sich um 2-Methoxy-6,7-dimethyl-9-propyl-imidazol[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine, welches von TOCRIS Bioscience (Missouri, USA) bezogen wurde [236]. TC-E5005 wurde mit dem Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) zu einer 10 mM Stammlösung angesetzt. Um eine Konzentration von 500 nM zu erreichen, wurde die 10 mM Lösung mit destilliertem Wasser zu einer 1 mM Lösung verdünnt, von welcher dann 5 µl in die Organbadkammern pipettiert wurde. Die Stammlösung wurde maximal vier Wochen in kleinen Gefäßen aufbewahrt, wodurch wiederholtes Auftauen und Einfrieren vermieden wurde.

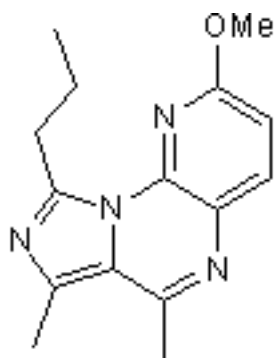


Abbildung 10: Strukturformel von TC-E5005, 2-Methoxy-6,7-dimethyl-9-propyl-imidazol[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine [236].

Bei Tadalafil handelt es sich um (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpyrazino[1,2:1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione, welches von der Firma Santa Cruz Biotechnology (Dallas, USA) bezogen wurde [251]. Auch für Tadalafil wurde mit DMSO eine 10 mM Stammlösung erstellt, von der jeweils 10 µl pro Organbadkammer dazugegeben wurde, um eine Konzentration von 10 µM zu erzielen.

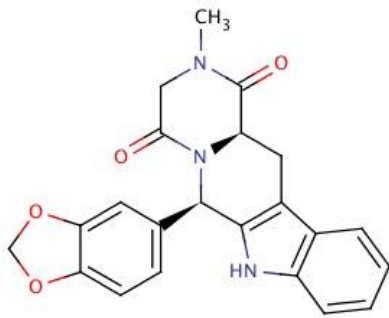


Abbildung 11: Strukturformel von Tadalafil, (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpyrazino[1,2:1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione [252].

3.5 Versuchsablauf

Nach dem oben beschriebenen, mehrmaligen Vorspannen und letztendlichem Erreichen der definierten, stabilen Vorspannung wurde der eigentliche Versuch gestartet. Dabei wird mit der Aufzeichnung der Tonus-Kurve durch das Programm Labchart begonnen. Nachdem eine Basislinie 1 aufgezeichnet wurde, erfolgte die Auslösung einer Kontraktion mit hochmolarer KCl-Lösung. In den wenigen Fällen, bei denen keine deutliche Kontraktion zustande kam, wurden diese Kanäle abgebrochen und die Daten und das Gewebe verworfen. Bei der Auswertung wurde die Differenz der KCl-induzierten Kontraktion zur Basislinie 1 als 100 %-Wert definiert.

Nachdem die Kontraktionen in allen Kanälen ihr Plateau erreicht hatten, wurden die Organbadkammern und damit das Gewebe drei Mal mit Krebs-Henseleit-Lösung gespült. Dabei konnte bei der Aufzeichnung am Computer der Tonus-Abfall genau verfolgt werden. Nach etwa zehn Minuten wurde wieder eine stabile Tonus-Linie gebildet, auch Basislinie 2 genannt. Dies ist der Zeitpunkt, an dem der Inhibitor in die Hälfte der Organbadkammer pipettiert wurde und gleiche Mengen an reinem

Lösungsmittel in die andere Hälfte als Kontrolle. Nach einer 30-minütigen Einwirkzeit des Inhibitors hing der weitere Verlauf davon ab, ob die Kontraktion mit einem Agonisten oder EFS induziert wurde.

Im Falle der Agonisten wurden nach Ablauf der 30 Minuten Konzentrations-Wirkungs-Kurven aufgezeichnet. Die einzelnen Schritte sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt. Bei der Auswertung wurde für jede Agonisten-Konzentration die Differenz zwischen induzierter Kontraktionen und Basislinie 2 berechnet. Diese wurde prozentual ins Verhältnis zur KCl-induzierten Kontraktion gesetzt. Im Falle von EFS wurden Frequenz-Antwort-Kurven konstruiert und diese ebenso mit der KCl-induzierten Kontraktion verglichen.

Pro Versuch wurden alle Organbadkammern mit Gewebestücken aus derselben Prostata bestückt. Abhängig vom Organbad wurden daher entweder vier oder sechs Kammern benutzt. Dabei wurde immer randomisiert in zwei beziehungsweise drei Organbadkammern der Inhibitor appliziert und in zwei oder drei Kammern das Lösungsmittel als Kontrolle. Die Auswertung verglich immer die Agonisten- oder EFS-induzierte Kontraktion nach Zugabe von Lösungsmittel als Kontrolle mit denen nach Zugabe des Inhibitors.

Tabelle 6: Ablauf des Organbadversuchs

Schritt 1	Erreichen eines stabilen Tonus nach der Vorspannungsphase = Basislinie 1 Alle Organbadkammern enthalten Proben derselben Prostata
Schritt 2	Applikation von 400 µl 2 M KCl-Lösung
Schritt 3	dreimaliges Waschen der Organbadkammern mit Krebs-Henseleit-Lösung
Schritt 4	Abwarten einer erneut stabilen Tonus-Linie = Basislinie 2
Schritt 5	Randomisierte Applikation des Inhibitors bzw. des Lösungsmittels als Kontrolle
Schritt 6	30 Minuten Inkubationszeit

Schritt 7	Frequenz-Antwort-Kurven bei EFS und Konzentrations-Wirkungs-Kurven bei Noradrenalin, Phenylephrin, U46619 und Endothelin 1-3
-----------	--

Je nach Agonisten wurden unterschiedliche Mengen appliziert, um die Konzentrations-Wirkungs-Kurven zu erhalten. Die Pipettierschemata von Noradrenalin, Phenylephrin, U46619 sowie den Endothelinen 1 - 3 sind in den Tabellen 7 bis 11 aufgeführt. Die Verdünnungsreihen wurden folgendermaßen hergestellt: für Noradrenalin und Phenylephrin wurden 100 µl der 10 mM Stammlösung mit 900 µl destilliertem Wasser mit dem Vortex gut gemischt, um eine 1 mM Lösung zu erhalten. Daraufhin wurden 100 µl der 1 mM Lösung mit weiteren 900 µl destilliertem Wasser wiederum mit dem Vortex gut vermischt, um zur 0,1 mM Lösung zu gelangen. Nach folgendem Pippetierschema wurde Noradrenalin und Phenylephrin appliziert.

Tabelle 7: Pipettierschema für Phenylephrin und Noradrenalin

Noradrenalin/Phenylephrin Stammlösung	Appliziertes, verdünntes Volumen	Finale Konzentration von Phenylephrin/Noradrenalin
0,1 mM	10 µl	0,1 µM
0,1 mM	20 µl	0,3 µM
1,0 mM	7 µl	1,0 µM
1,0 mM	20 µl	3,0 µM
10 mM	7 µl	10 µM
10 mM	20 µl	30 µM
10 mM	70 µl	100 µM

Bei U46619 wurden nur 30 µl der 10 mM Stammlösung zu 270 µl destilliertem Wasser pipettiert und mit dem Vortex gemixt, um die 1 mM Lösung zu erhalten. Anschließend

wurden 30 µl der 1 mM Lösung mit 270 µl destilliertem Wasser zur 0,1 mM Lösung vermischt. Zum Erhalten der 0,01 mM Lösung wurden ein weiteres Mal 30 µl dieses Mal der 0,1 mM Lösung mit 270 µl destilliertem Wasser vermengt.

Tabelle 8: Pipettierschema von U46619

U46619 Stammlösung	Appliziertes Volumen	Finale Konzentration von U46619
0,01 mM	10 µl	0,01 µM
0,01 mM	20 µl	0,03 µM
0,1 mM	7 µl	0,1 µM
0,1 mM	20 µl	0,3 µM
1,0 mM	7 µl	1,0 µM
1,0 mM	20 µl	3,0 µM
10 mM	7 µl	10 µM
10 mM	20 µl	30 µM

Die Endotheline hingegen wurden ausgehend von ihrer Stammlösung nicht weiter verdünnt. Für Endothelin 1 und 3 wurde für die Stammlösung 1 mg Endothelin 1 bzw. 3 mit 1 ml destilliertem Wasser gemischt, wodurch eine 0,4 mM Stammlösung entstand, die nach unten stehendem Schema appliziert wurde.

Tabelle 9: Pipettierschema von den Endothelinen 1 und 3

Endothelin 1 und 3 Stammlösung	Appliziertes Volumen	Finale Konzentration von Endothelin 1 und 3
0,4 mM	2,5 µl	0,1 µM
0,4 mM	5 µl	0,3 µM
0,4 mM	17,5 µl	1,0 µM
0,4 mM	50 µl	3,0 µM

Bei Endothelin 2 hingegen wurde die Stammlösung aus 1 mg Endothelin 2 und 3 ml destilliertem Wasser angesetzt, begründet durch die schlechte Löslichkeit. Die Stammlösung mit einer Konzentration von 0,13 mM wurde nach folgendem Pipettierschema appliziert.

Tabelle 10: Pipettierschema von Endothelin 2

Endothelin 2 Stammlösung	Appliziertes Volumen	Finale Konzentration von Endothelin 2
0,13 mM	7,5 µl	0,1 µM
0,13 mM	15 µl	0,3 µM
0,13 mM	52,5 µl	1,0 µM
0,13 mM	150 µl	3,0 µM

Zum Erstellen der Frequenz-Wirkungs-Kurve wurden Stromimpulse nacheinander nach unten stehendem Schema generiert und auf jeden Kanal appliziert.

Tabelle 11: Applizierte Stromimpulse während der EFS-Versuche

Stromstärke/Frequenz				
2 Hz	4 Hz	8 Hz	16 Hz	32 Hz

Von TC-E5005 wurden 5 µl der 1 mM Lösung appliziert. Daraus entsteht in den Organbadkammern mit 10 ml Volumen eine finale Konzentration von 500 nM. Bei Tadalafil hingegen wurde eine finale Organbadkonzentration von 10 µM durch Applikation von 10 µl der 10 mM Lösung erzielt. Wie oben beschrieben, wurden jeweils zwei Organbadkammern mit Inhibitor und zwei bzw. drei Organbadkammern mit dem Lösungsmittel DMSO (Di-Methyl-Sulfoxid) untersucht. Dabei waren alle Organbadkammern eines Versuchs mit derselben Prostata bestückt.

3.6 Berechnung der Konzentrations- und Frequenz-Wirkungskurven

Nach Beendigung eines jeden Versuchs wurden die gespeicherten Kurven mit dem Programm „DataPad“ ausgewertet. Dieses Programm machte es möglich, Kontraktionszustände in Millinewton (mN) zu gewünschten Zeitpunkten, wie Basislinie oder Kontraktionen, abzulesen. Die daraus gewonnenen Werte wurden in eine Excel-Tabelle exportiert, um anschließend Kontraktions- bzw. Frequenz-Wirkungskurven zu berechnen.

Wie bereits weiter oben erwähnt wurden die Kontraktions-Werte ins prozentuale Verhältnis zur KCl-induzierten Kontraktion gesetzt. Die Grundlage dafür ist die Berechnung der Differenz der KCl-induzierten Kontraktion zur Basislinie 1 ($\Delta 1$) und die Bestimmung der Differenz zwischen Basislinie 2 und der Agonisten-induzierten Kontraktion ($\Delta 2$). So konnte die Agonisten-induzierte Kontraktion als prozentualer Anteil der KCl-induzierten Kontraktion dargelegt werden.

Die statistische Auswertung der gesammelten Ergebnisse erfolgte anschließend getrennt nach Versuchsreihen, also getrennt nach Agonist bzw. kontraktile Stimuli. Aus allen einzelnen Experimenten einer Versuchsreihe wurde der Mittelwert mit seinem Standardfehler (standard error of the mean, SEM) berechnet. Um die Inhibitorgruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurde ein Zweiprobenn Student'scher t-Test durchgeführt. Ein Effekt gilt als signifikant ab einem p-Wert kleiner 0,05.

3.7 Verwendete Lösungen und Puffer

Bei allen Versuchen kam die Krebs-Henseleit-Lösung zum Einsatz, die an jedem Versuchstag frisch zubereitet wurde. Im Folgenden wird die genaue Zubereitung erläutert.

Die Grundbestandteile der Lösung waren die zwei Stammlösungen KH-1 und KH-2. Zu Beginn wurden 43,5 ml der KH-1 und 1,63 g Glukose in 1000 ml destilliertes Wasser gegeben und anschließend im Wasserbad auf 37 °C 30 Minuten erwärmt unter kontinuierlicher Begasung mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂). Nach Ablauf der 30 Minuten wurden 43,5 ml KH-2 zugefügt und weitere fünf Minuten Inkubationszeit abgewartet, bevor die Lösung verwendet wurde. Die Temperatur und Begasung mit Carbogen der Krebs-Henseleit-Lösung blieb während der Versuche stets stabil.

Tabelle 12: Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung 1

Masse	Substanz
172,5 g	NaCl
8,75 g	KCl
9,36 g	CaCl ₂ X2H ₂ O
4,05 g	KH ₂ PO ₄
7,34 g	MgSO ₄ X7H ₂ O
1000 ml	A. dest.

Tabelle 13: Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung 2

Masse	Substanz
52,5 g	NaHCO ₃
1000 ml	A. dest.

Tabelle 14: Finale Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung bei einem konstanten pH-Wert von 7,4 und Begasung mit Carbogen

Konzentration	Substanz
118 mM	NaCl

4,7 mM	KCl
2,55 mM	CaCl ₂
1,2 mM	KH ₂ PO ₄
1,2 mM	MgSO ₄
25 mM	NaHCO ₃
7,5 mM	Glukose

4 Ergebnisse

4.1 Effekte von TC-E 5005 auf die EFS-induzierte Kontraktion

EFS (2-32 Hz) löste Frequenz-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 13$ Patienten). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu einer Hemmung der EFS-induzierten Kontraktionen, welche bei 32 Hz signifikant war ($p < 0,03$ vs. DMSO) (Abb. 12).

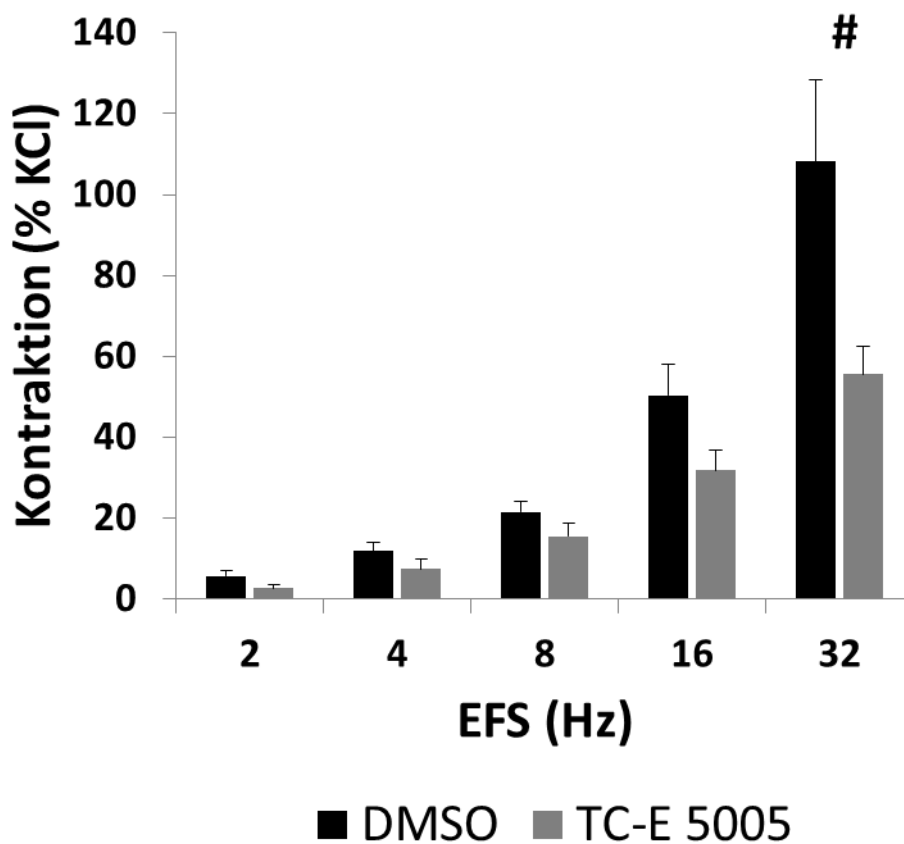


Abbildung 12: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die EFS-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 13$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # $p < 0,05$ für TC-E 5005 vs. DMSO).

4.2 Effekte von TC-E 5005 auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion

Noradrenalin (0,1-100 μM) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 10$ Patienten). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu einer Hemmung der Noradrenalin-induzierten Kontraktionen, welche bei 100 μM Noradrenalin signifikant war ($p < 0,03$ vs. DMSO) (Abb. 13).

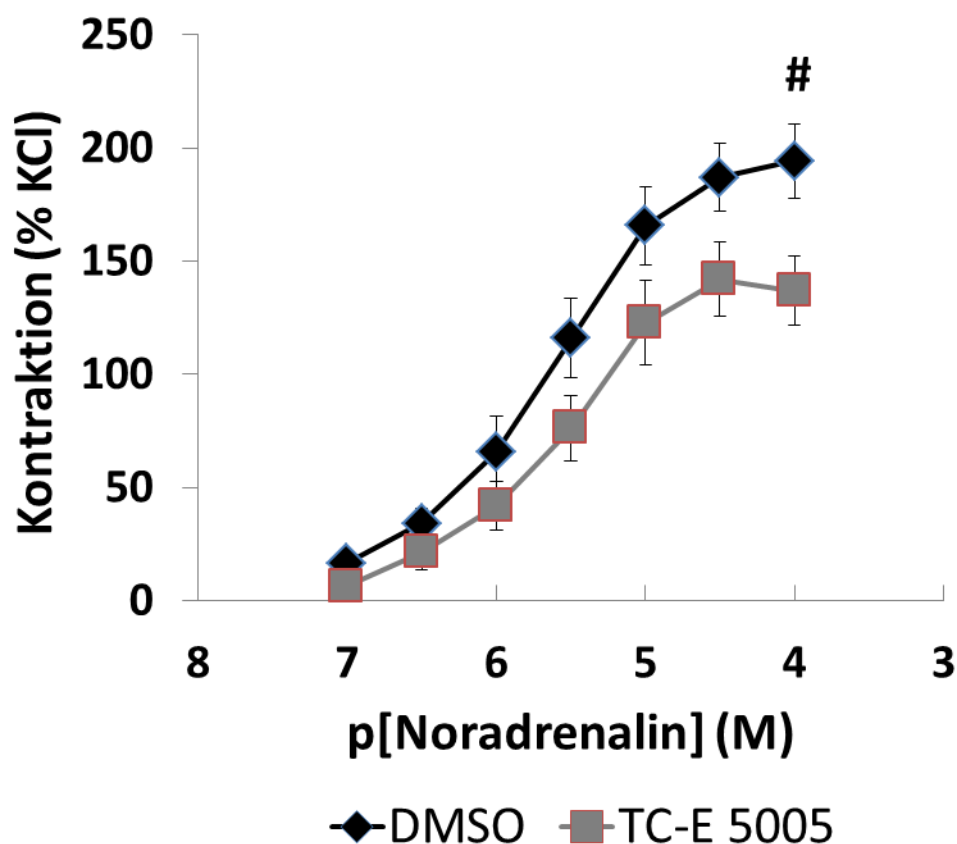


Abbildung 13: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 10$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # $p < 0,05$ für TC-E 5005 vs. DMSO).

4.3 Effekte von TC-E 5005 auf die Phenylephrin-induzierte Kontraktion

Phenylephrin (0,1-100 μM) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 11$). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu einer Hemmung der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen, welche bei 100 μM Phenylephrin signifikant war ($p < 0,05$ vs. DMSO) (Abb. 14).

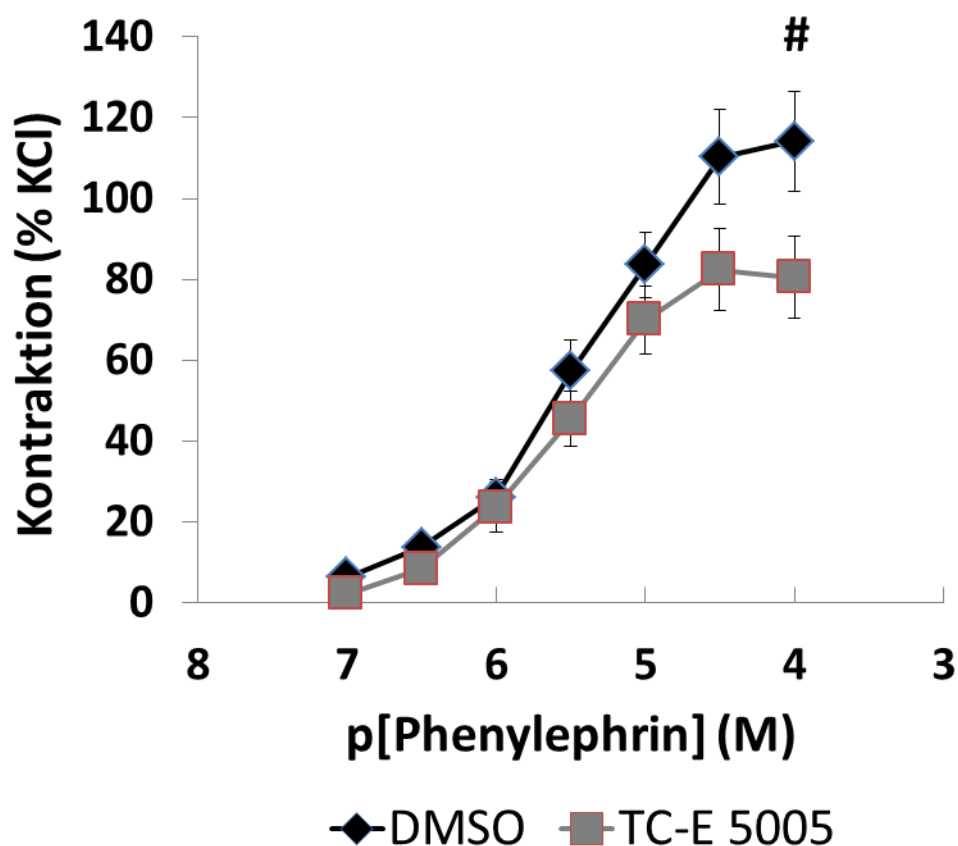


Abbildung 14: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Phenylephrin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 11$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # $p < 0,05$ für TC-E 5005 vs. DMSO).

4.4 Effekte von TC-E 5005 auf die Endothelin-1-induzierte Kontraktion

Endothelin-1 (0,1-3 μ M) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 5$ Patienten). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu keinen Änderungen der Endothelin-1-induzierten Kontraktionen (Abb. 15).

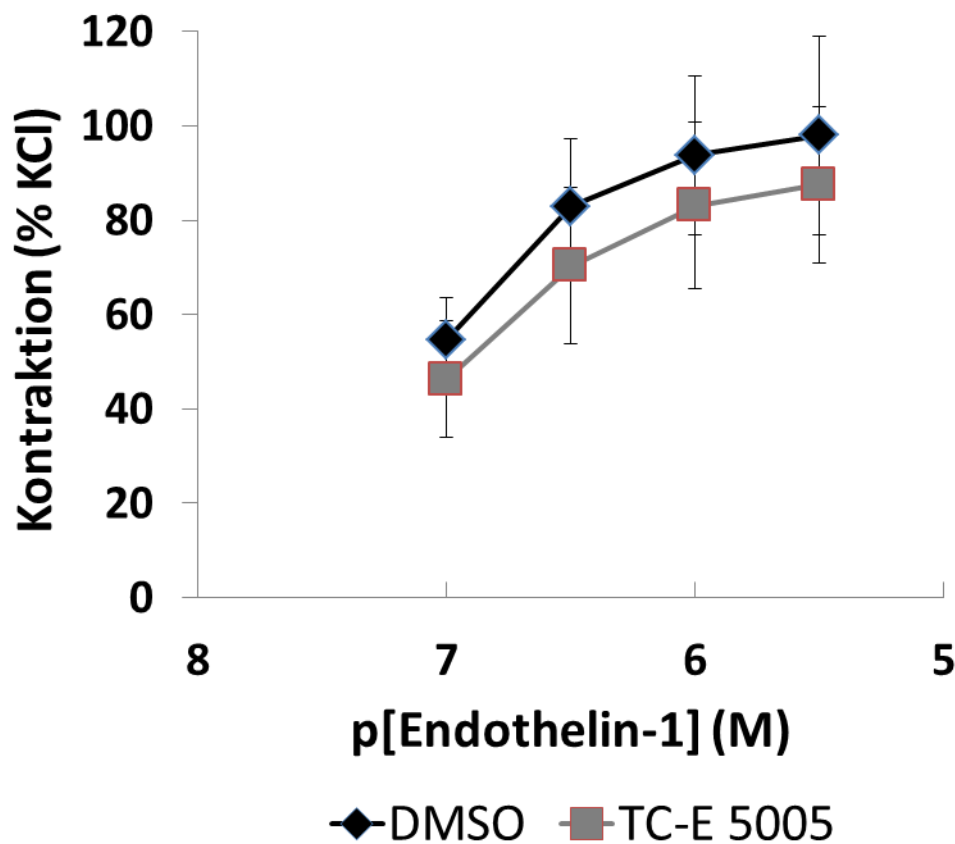


Abbildung 15: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Endothelin-1-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 5$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).

4.5 Effekte von TC-E 5005 auf die Endothelin-2-induzierte Kontraktion

Endothelin-2 (0,1 – 3 μ M) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von n = 7 Patienten). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu keinen Änderungen der Endothelin-2-induzierten Kontraktionen (Abb. 16).

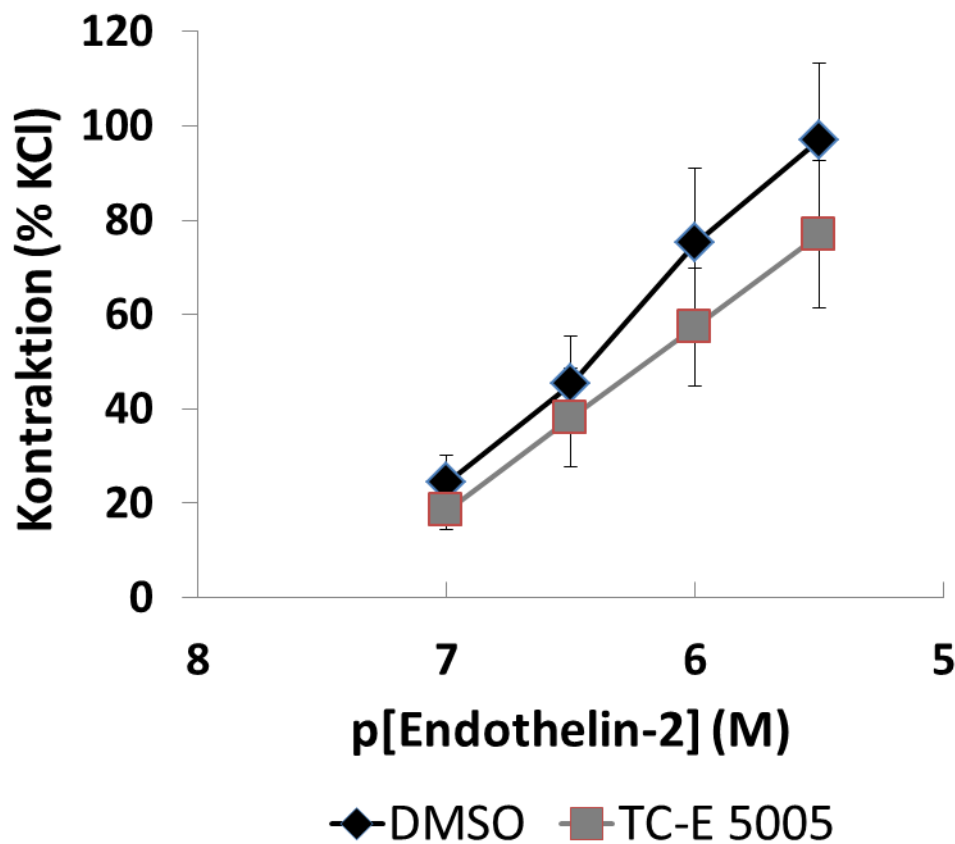


Abbildung 16: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Endothelin-2-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n= 7 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).

4.6 Effekte von TC-E 5005 auf die Endothelin-3-induzierte Kontraktion

Endothelin-3 (0,1 - 3 μ M) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von n = 6 Patienten). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu einer Hemmung der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen, welche bei 0,1 μ M, 1 μ M und 3 μ M Endothelin-1 signifikant war ($p < 0,05$, $p < 0,04$, bzw. $p < 0,04$ vs. DMSO) (Abb. 17).

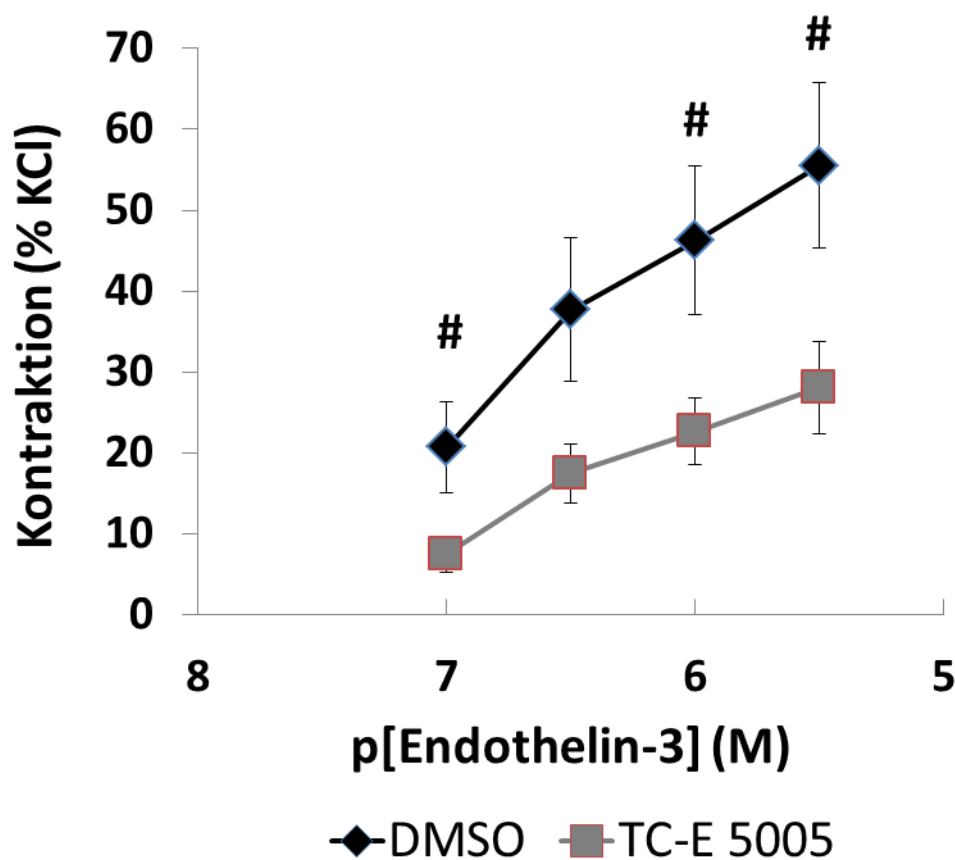


Abbildung 17: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Endothelin-3-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n=6 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # $p < 0,05$ für TC-E 5005 vs. DMSO).

4.7 Effekte von TC-E 5005 auf die U46619-induzierte Kontraktion

U46619 (0,1 - 30 μ M) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 4$ Patienten). Die Zugabe von TC-E 5005 (500 nM) führte zu keinen Änderungen der U46619-induzierten Kontraktionen (Abb. 18).

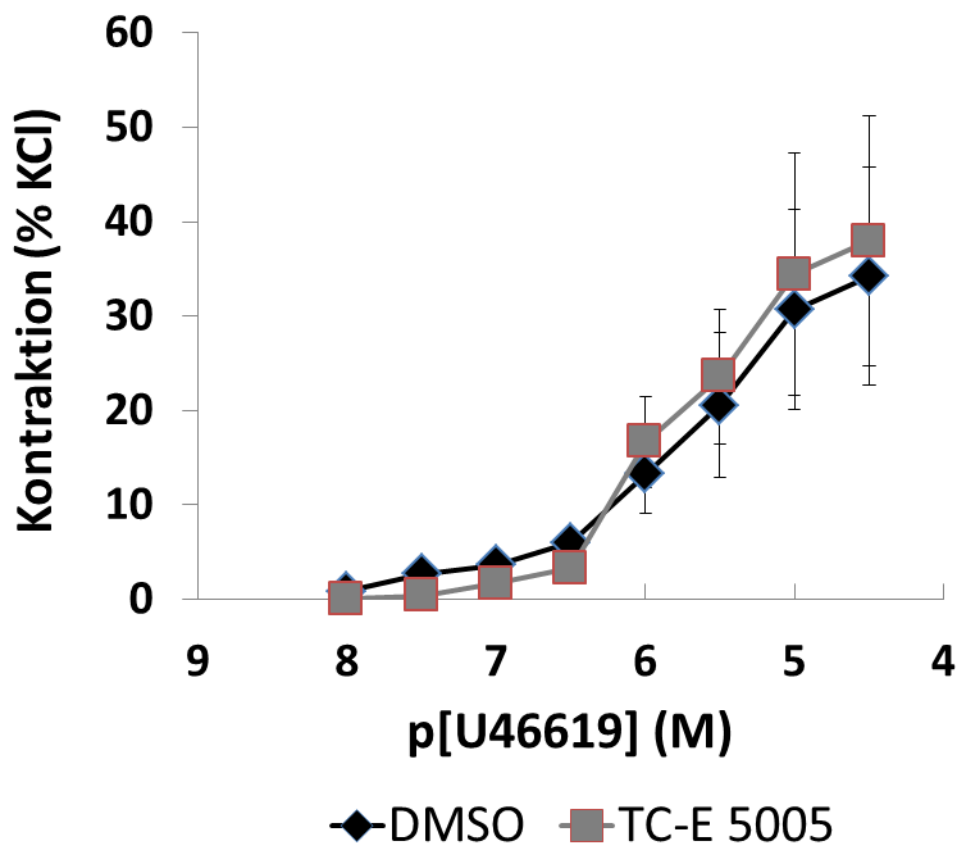


Abbildung 18: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die U46619-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 4$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).

4.8 Effekte von Tadalafil auf die EFS-induzierte Kontraktion

EFS (2 - 32 Hz) löste Frequenz-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 5$ Patienten). Die Zugabe von Tadalafil (10 μM) führte zu einer Hemmung der EFS-induzierten Kontraktionen, welche bei zwei Hz und vier Hz signifikant war ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,04$ vs. DMSO) (Abb. 18). Die Hemmung durch Tadalafil fiel von Ausmaß her ähnlich aus wie die Hemmung der EFS-induzierten Kontraktion durch TC-E 5005 (ca. 50 %, vgl. Abb. 11) (Abb. 19).

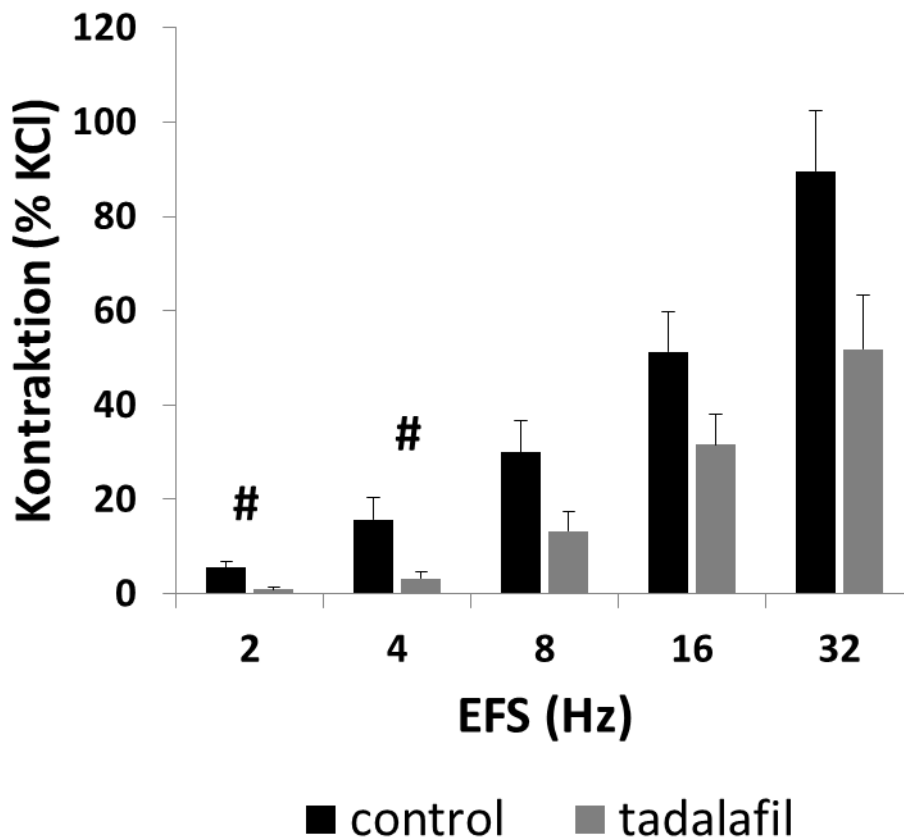


Abbildung 19: Effekte von Tadalafil (10 μM) auf die EFS-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 5$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der Tadalafil-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # $p < 0,05$ für Tadalafil vs. DMSO).

4.9 Effekte einer Kombination von TC-E 5005 und Tadalafil auf die EFS-induzierte Kontraktion

EFS (2 - 32 Hz) löste Frequenz-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 5$ Patienten). Die Kombination von TC-E 5005 (500 nM) mit Tadalafil (10 μ M) führte zu keiner weiteren Hemmung der EFS-induzierten Kontraktionen. Bei allen Frequenzen war der Tonus nach Applikation der Kombination ähnlich wie nach Applikation von Tadalafil (10 μ M) alleine (Abb. 20).

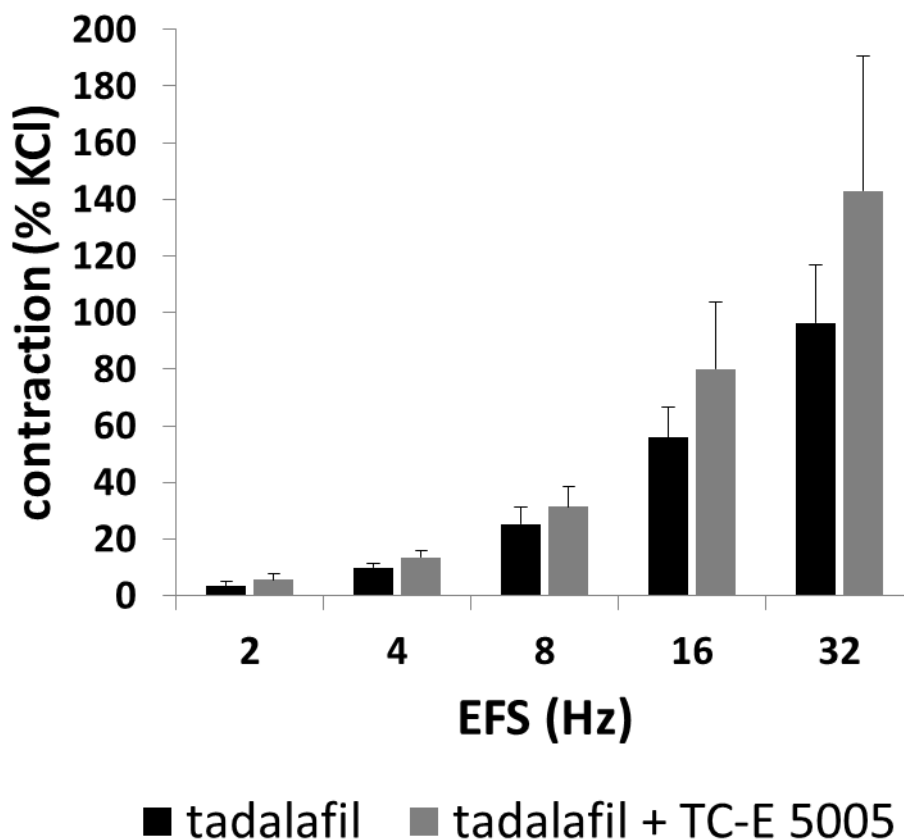


Abbildung 20: Effekte einer Tadalafil (10 μ M)/TC-E 5005 (500 nM)-Kombination auf die EFS-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe; Vergleich mit Tadalafil alleine (10 μ M). Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 5$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata beiden Gruppen zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).

4.10 Effekte einer Kombination von TC-E 5005 und Tadalafil auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion

Noradrenalin (0,1 - 100 μM) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Prostatae von $n = 5$ Patienten). Die Kombination von TC-E 5005 (500 nM) mit Tadalafil (10 μM) führte zu keiner weiteren Hemmung der Noradrenalin-induzierten Kontraktionen. Bei allen Konzentrationen war der Tonus nach Applikation der Kombination ähnlich wie nach Applikation von Tadalafil (10 μM) alleine (Abb. 21).

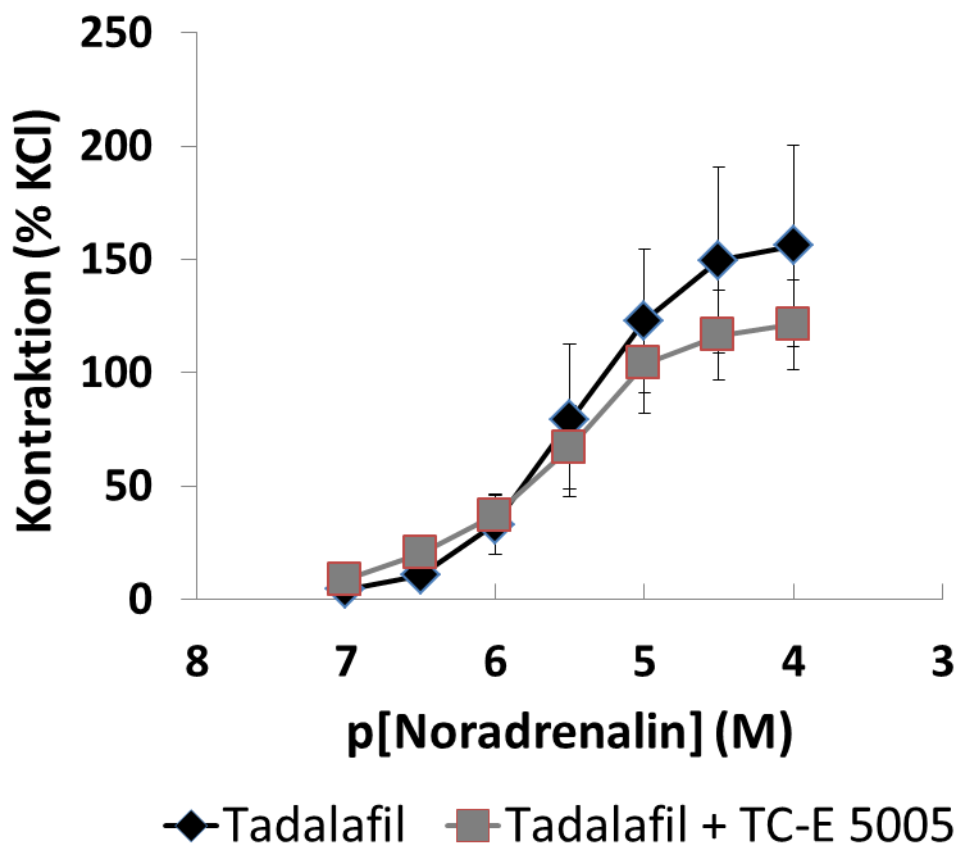


Abbildung 21: Effekte einer Tadalafil (10 μM)/TC-E 5005 (500 nM)-Kombination auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe; Vergleich mit Tadalafil alleine (10 μM). Gezeigt sind die Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von $n = 5$ Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata beiden Gruppen zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).

5 Diskussion

Bei Männern mit einer BPH treten häufig Miktionsbeschwerden auf, welche sich aus Problemen bei der Blasenentleerung ergeben [5-7]. Diese sind auf eine urethrale Obstruktion („Blasenauslassobstruktion“) zurückzuführen, wofür wiederum zwei Faktoren verantwortlich sein können: zum einen kann ein erhöhter Tonus der glatten Prostatamuskulatur zur Verengung der Harnröhre führen und zum anderen kann dies mechanisch durch das Wachstum der hyperplastischen Prostata erfolgen [20, 59, 73, 75, 77]. Dementsprechend stellen glattemuskuläre Kontraktion und Wachstum in der Prostata Angriffspunkte für medikamentöse Therapien dar, welche entweder auf eine Relaxation der glatten Prostatamuskulatur oder eine Hemmung des Prostatawachstums abzielen [20, 59, 73, 75, 77]. Trotz der enormen Popularität der verfügbaren Therapien unterliegt ihre Effektivität erstaunlichen Einschränkungen [59, 75, 104]. Vor kurzem wurde der PDE5-Hemmer Tadalafil zur Behandlung obstruktiver Symptome zugelassen, der durch eine Erschlaffung der glatten Muskulatur im unteren Harntrakt zu einer Verbesserung der Symptome führt [70, 73]. Tatsächlich stellt Tadalafil eine wertvolle Alternative zu den weitverbreiteten α_1 -Blockern dar. Gleichzeitig jedoch verdeutlicht dies wiederum den starken Bedarf an neuen medikamentösen Optionen, da die etablierten Medikamente mit Einschränkungen wie limitierter Effektivität, hohen Abbruch- und non-responder-Raten, oder unerwünschten Nebenwirkungen behaftet sind, welche sich immer deutlicher herauskristallisieren [6, 59, 92, 101]. Neben der PDE5 existieren weitere Isoformen der PDEs [166]. Im unteren Harntrakt ist deren Vorkommen und Funktion bislang jedoch nur teilweise (z. B. PDE 4), oder gar nicht verstanden [166]. In der vorliegenden Arbeit wurden nun die möglichen Effekte des PDE10-selektiven Inhibitors TC-E 5005 auf die glattemuskuläre Kontraktion von humanen Prostatageweben untersucht. Dabei wurde eine Hemmung der EFS-induzierten, der adrenergen sowie der Endothelin-stimulierten Prostatakontraktion beobachtet. Auf Grund dessen scheinen urodynamische Effekte, einschließlich Verbesserungen von LUTS bei BPS-Patienten möglich (Abb. 21).

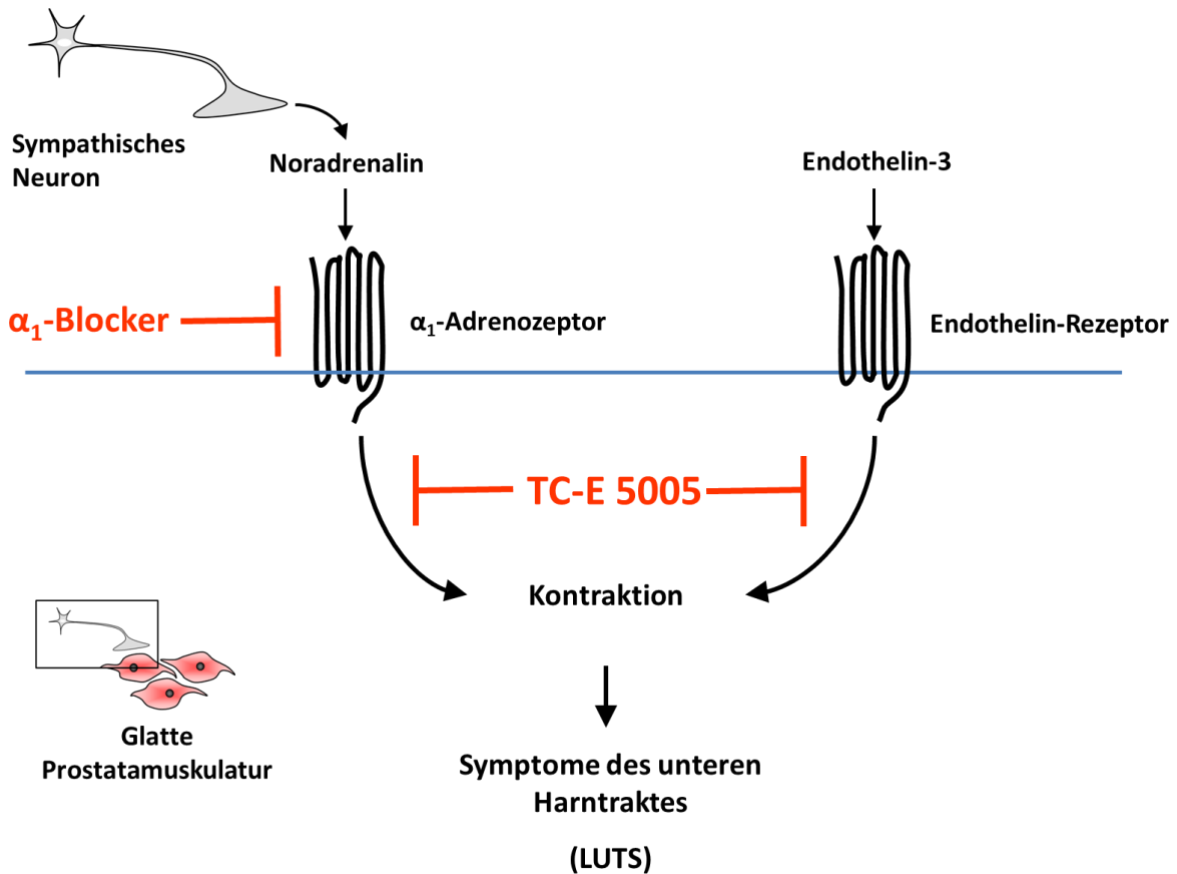


Abbildung 22: TC-E 5005 hemmt die Kontraktion von humanem Prostatagewebe. Ein erhöhter glattemuskulärer Tonus in der Prostata beeinträchtigt bei Patienten mit einer BPH oft die Blasenentleerung und führt so zu Miktionsbeschwerden (Symptome des unteren Harntraktes, LUTS). Es scheint daher möglich, dass TC-E 5005 in vivo zu Verbesserungen der Blasenentleerung, bzw. zu Verbesserungen von LUTS führen könnte.

5.1 Gewebe

Die vorliegende Arbeit wurde mit Prostata-Geweben durchgeführt, die im Rahmen von Tumor-bedingten radikalen Prostatektomien gewonnen wurden. Die verwendeten Proben wurden aus der periurethralen Zone der Prostatae entnommen. Die allermeisten Tumore (mind. 80 %) befinden sich dagegen in der peripheren Zone, so dass die periurethrale Zone in aller Regel tumorfrei ist [237, 238]. Bei der makroskopischen Inspektion durch zuschneidende Pathologinnen/Pathologen, die unmittelbar vor der Probenentnahme erfolgte, fiel nur sehr selten ein Tumor-Befall in

der periurethralen Zone auf (schätzungsweise 2 % der Fälle). Solche Gewebe wurden nicht verwendet.

In vorherigen Studien aus dem Urologischen Forschungslabor der LMU wurden solche Proben durch Western-Blot-Analysen mit verschiedenen Markern charakterisiert, wodurch eine große Heterogenität der verschiedenen Prostatae unterschiedlicher Patienten deutlich wurde [240-242]. Bei einem semiquantitativen Vergleich fiel zunächst ein stark schwankender Gehalt des Prostata-spezifischen Antigen (PSA) auf [240-242]. Dieses ist zwar in solchen Prostata-Proben aus radikaler Prostatektomie stets detektierbar, jedoch mit deutlich variierenden Spiegeln [240-242]. Dies reflektiert eine unterschiedlich starke Ausprägung der BPH in den verschiedenen Prostatae, da PSA tatsächlich mit dem Grad der Hyperplasie steigt [253]. Zudem bestätigt dies die hohe Prävalenz der BPH in dieser Patientengruppe, welche bei Patienten mit Prostata-Krebs bei mindestens 80 % liegen soll [243, 244]. Von daher wurden solche Proben von Autoren der Arbeitsgruppe als "nicht-maligne, hyperplastische" Prostata-Gewebe bezeichnet [240-242].

Weitere Heterogenität besteht im Gehalt des glattemuskulären Markers Calponin, und des Drüsenmarkers pan-Zytokeratin [240-242]. Dies spiegelt ein unterschiedliches Drüsen/Stroma-Verhältnis, und/oder einen unterschiedlichen Zustand der glatten Muskulatur wider [240-242]. Um solche Heterogenität in der vorliegenden Arbeit auszugleichen, wurden alle Agonisten- oder EFS-induzierten Kontraktionen auf die Kontraktion der Probe durch hochmolares KCl bezogen. Hochmolares KCl induziert eine Rezeptor-unabhängige Kontraktion sämtlicher enthaltenen glatter Muskulatur und reflektiert so den Gehalt der glatten Muskulatur in der Probe [239-242]. Durch diesen Bezug kann oben genannte Heterogenität ausgeglichen werden [240-242].

5.2 Inhibitoren

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Hemmung der Kontraktion von humanem Prostatagewebe durch TC-E 5005 beobachtet. TC-E 5005 ist ein seit kurzem erhältlicher PDE-Inhibitor mit hoher Selektivität für die PDE10A [254]. TC-E 5005

wurde hier in einer Konzentration von 500 nM eingesetzt. Die publizierten IC_{50} -Werte für TC-E 5005 liegen bei 7,28 nM für PDE10A, aber bei 919 nM für PDE5 [254]. Diese Werte wurden in biochemischen in vitro Assays ermittelt, welche mit aufgereinigten oder rekombinanten Phosphodiesterasen, Substrat und Puffer durchgeführt werden [254]. In ex vivo Geweben, wie den hier verwendeten Prostata-Proben, liegen die EC_{50} -Werte für Inhibitoren vermutlich generell höher als die IC_{50} -Werte in biochemischen Assays [242]. Daher wurde hier eine Konzentration verwendet, die höher liegt als der IC_{50} für die PDE10 im biochemischen Assay. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die hier verwendete Konzentration (500 nM) immer noch sehr deutlich unter dem IC_{50} für PDE5 (919 nM) lag. Daher dürften denkbare Beiträge durch eine nicht-spezifische PDE5-Hemmung durch TC-E 5005 zu den hier beobachteten Effekten äußerst gering sein.

TC-E 5005 hemmte die EFS-induzierten Kontraktionen mit ähnlicher Effektivität wie der PDE5-Inhibitor Tadalafil, nämlich um ca. 50 %. Es erscheint abermals unwahrscheinlich, dass eine nur geringe Hemmung der PDE5 durch unspezifische TC-E 5005-Effekte ausreicht, um denselben Effekt wie Tadalafil auszulösen. Daher wird die Hemmung der Kontraktion durch TC-E 5005 in der vorliegenden Arbeit durch eine Hemmung der PDE10 erklärt.

In den hier präsentierten Kombinationsexperimenten wurden zwei Inhibitoren gleichzeitig appliziert (TC-E 5005 und Tadalafil), so dass diese Ansätze mehr des Lösungsmittels DMSO enthielten, als die Versuchsreihen mit nur einem Inhibitor. Zur Kontrolle wurden in den Kombinations-Serien auch zu den Ansätzen, welche nur Tadalafil enthielten, entsprechend mehr DMSO hinzugefügt. Dies kann erklären, warum die Kontraktionen in den Tadalafil-Gruppen in den Abbildungen 18 und 19 unterschiedlich ausfallen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche PDE10-Inhibitoren entwickelt. Diese bis heute anhaltenden, ausgeprägten Bemühungen begründen sich auf der offensichtlichen Bedeutung der PDE10A für neurologische und neurodegenerative Krankheiten wie

Parkinson und Huntington sowie für psychotische und psychomotorische Aktivitäten, kognitiven Dysfunktionen, Schizophrenie und schließlich für einige onkologische Zusammenhänge, wie bei kolorektalen Karzinomen [255-262]. Auf Grund dessen werden PDE10A-Inhibitoren nun zunehmend in vorklinischen Studien, in vitro und in vivo, sowie für mögliche Anwendungen als Tracer bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) getestet [255, 261, 263-271]. Tatsächlich wurde die Entwicklung neuer PDE10-Inhibitoren zuletzt stark vorangetrieben, was in einer regelrecht „explosionsartigen“ Veröffentlichung von Studien resultierte, welche über neue Hemmstoffe berichteten [232, 254, 255, 264, 272-289]. Von diesen war zum Zeitpunkt der hier durchgeführten Arbeit jedoch nur TC-E 5005 kommerziell erhältlich [235]. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, ob sich die hier erzielten Ergebnisse mit einem anderen PDE10A-Inhibitor bestätigen lassen.

5.3 Vorkommen von PDE10

Die hier präsentierten, funktionellen Untersuchungen mit TC-E 5005 legen bereits das Vorkommen von PDE10 in der glatten Muskulatur der humanen Prostata nahe. Parallel zu dieser Arbeit führte die Arbeitsgruppe molekulare Untersuchungen durch, um das Vorkommen durch mRNA- und Protein-Nachweise zu bestätigen. Dabei war PDE10 sowohl über RT-PCR als auch über Western-Blot-Analysen in allen jeweils untersuchten Proben detektierbar. Darüberhinaus wurden Prostata-Schnitte in Immunfluoreszenz-Färbungen doppelt markiert, und zwar für PDE10 und verschiedene Marker. Dabei zeigte die Immunoreaktivität für PDE10 eine Kolokalisation mit dem glattemuskulären Marker Calponin sowie dem Marker für katecholaminerge Neurone, Tyrosinhydroxylase (TH). Dadurch wird abermals ein Vorkommen der PDE10 in glatten Muskelzellen (sowie adrenergen Neuronen) der humanen Prostata angedeutet. Diese molekularen Daten wurden zusammen mit den hier präsentierten Beobachtungen und funktionellen Ergebnissen in einer begutachteten, englischsprachigen Fachzeitschrift publiziert [290].

PDE10A wurde 1999 entdeckt, als das Gen aus cDNA-Bibliotheken von Menschen, Mäusen, und Ratten kloniert wurde [171, 233, 291, 292]. Bereits damals wurden PDE10-Transkripte in der humanen Prostata und anderen Organen gefunden. Höhere Level wurden jedoch in den Hoden, dem Putamen und den Nuclei caudati beschrieben [233, 293]. Wie bereits oben erwähnt, wird mittlerweile weithin eine Rolle der PDE10 für verschiedene neurologische und neurodegenerative Krankheitsbilder, aber auch für onkologische Zusammenhänge, wie Darmkrebs, anerkannt [255-262]. Dementsprechend werden PDE10-selektive Inhibitoren derzeit intensiv in präklinischen Studien, sowohl in vitro als auch in vivo, und im Hinblick auf mögliche Anwendungen als Tracer bei der Positron-Emissions-Tomographie (PET) geprüft [263-273]. Auf die intensiven Bemühungen zur Entwicklung neuer PDE10-Inhibitoren, die seit kurzem mit großem Tempo vorangetrieben werden, wurde ebenfalls oben hingewiesen. Die hohe Anzahl von Studien zu diesen Themen, die hier nur exemplarisch zitiert werden, verdeutlicht das aktuelle, große Interesse an der PDE10A. Eine mögliche Rolle der PDE10A für die glattmuskuläre Kontraktilität wurde unterdessen bislang offenbar nicht in Betracht gezogen. Nach bestem Wissen der Promovendin wurden PDE10-Inhibitoren nie im Zusammenhang mit der Regulation des glattmuskulären Tonus geprüft.

5.4 Mögliche Mechanismen der TC-E 5005-vermittelten Kontraktionshemmung

Neben der Prostata unterliegt auch die glattmuskuläre Kontraktion in verschiedenen Organen bzw. Geweben außerhalb der Prostata bzw. außerhalb des unteren Harntraktes einer Regulation durch PDEs. Dies betrifft die Atemwege, das periphere kardiovaskuläre System, das Corpus cavernosum, ebenso wie das Herz [179, 204, 210, 212-214, 294, 295]. Die pharmakologische Hemmung von PDEs begünstigt die glattmuskuläre Relaxation, indem der Abbau zyklischer Nukleotide abgebrochen wird und es so zu einer Akkumulation von cGMP oder cAMP kommt [151, 166, 296]. Im unteren Harntrakt werden PDE5-Inhibitoren seit längerem zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und seit kurzem auch zur Therapie von BPH-bedingten LUTS

verwendet [73, 96]. Dementsprechend konzentrierten sich vorherige Studien über PDEs im unteren Harntrakt meistens auf PDE5 und ihre Inhibitoren [297-299]. Vorausgesetzt, dass entsprechende Inhibitoren erhältlich waren, wurden auch andere Isoformen im unteren Harntrakt teilweise untersucht, insbesondere PDE2, PDE4 und PDE9 [296, 299].

Die vorliegende Arbeit zeigt nun, dass auch der PDE10A-Inhibitor TC-E 5005 die Kontraktion von humanem Prostatagewebe hemmt. Im Gegensatz zu anderen PDEs mit Substrat-Selektivität entweder für cGMP (z. B. PDE5) oder cAMP (z. B. PDE4) hydrolysiert PDE10 beide zyklischen Nukleotide, also cGMP und cAMP [171, 233, 291, 292]. Es scheint daher naheliegend, dass TC-E 5005 auch in der Prostata sowohl in den cGMP- als auch in den cAMP-Stoffwechsel eingreift, bzw. durch Hemmung ihrer Hydrolyse die Konzentrationen sowohl von cAMP, als auch cGMP erhöht. In der Prostata vermitteln beide unabhängig voneinander eine glattnuskuläre Kontraktion [151, 166, 300]. Die Bildung von cAMP wird durch Prostaglandine sowie β -Adrenozeptoren induziert, während cGMP nach Stimulation löslicher Guanylylzyklen durch NO gebildet wird [301-303]. Nachfolgende Untersuchungen, die im Urologischen Forschungslabor der LMU im Anschluss an die vorliegende Arbeit vorgenommen wurden, bestätigten, dass TC-E 5005 in der humanen Prostata tatsächlich in den cAMP- und cGMP-Abbau eingreift [290]. Dabei konnte mit Prostazyklin bzw. einem NO-Donor die Relaxation von vorkontrahierten Prostatageweben ausgelöst werden. Eine Verstärkung ergab sich durch TC-E 5005, das auf eine Beeinflussung sowohl des cAMP- als auch des cGMP-Abbaus hinweist [290].

5.5 Urodynamische Effekte?

Die EFS-induzierten Kontraktionen der Prostata-Gewebe wurden durch TC-E 5005 um ca. 50 % gehemmt. In separaten Versuchsreihen wurde in der vorliegenden Arbeit die Hemmung der EFS-induzierten Kontraktion durch Tadalafil gemessen, die ebenfalls bei ca. 50 % lag. Dieser Tadalafil-Effekt entspricht in etwa den Werten aus früheren

Studien anderer Arbeitsgruppen [298]. Insgesamt legt dies nahe, dass TC-E 5005 bei einer Anwendung in vivo zu urodynamischen Effekten führen könnte, also ähnlich wie Tadalafil zur Verbesserung von LUTS bei Patienten mit obstruktiven Symptomen. Tadalafil wurde kürzlich zur Behandlung von BPH-bedingten Miktionsbeschwerden zugelassen [70, 73]. Es wird vermutet, dass Tadalafil über eine Relaxation der glatten Prostatamuskulatur und nachfolgende Effekte auf die Blasenentleerung zur Verbesserung von LUTS führt [73, 304]. Da TC-E 5005 ähnlich wie Tadalafil die glattemuskuläre Kontraktion in der humanen Prostata hemmt, scheint es möglich, dass es ähnlich wie Tadalafil wirkt. Ob TC-E 5005 in vivo tatsächlich urodynamische Effekte auslöst, müssen zukünftige in vivo Studien zeigen.

Neben den EFS-induzierten Kontraktionen hemmte TC-E 5005 auch Kontraktionen, die durch Noradrenalin, Phenylephrin und Endothelin-3 ausgelöst wurden. Die Hemmung der adrenergen Kontraktionen könnte wiederum die Hemmung der EFS-induzierten Kontraktionen durch TC-E 5005 erklären. Tatsächlich sind EFS-induzierte Kontraktionen der Prostata wohl zumindest teilweise durch die Aktivierung postsynaptischer α_1 -Adrenozeptoren auf den glatten Muskelzellen zurückzuführen [245, 246]. Bei der EFS werden in den Proben verbliebene Neuronen depolarisiert, also Aktionspotentiale simuliert [245, 246]. Dadurch kommt es zur Ausschüttung endogener Neurotransmitter, einschließlich Noradrenalin, die dann die glattemuskulären α_1 -Adrenozeptoren aktivieren und so zur Kontraktion führen [245, 246].

Bemerkenswert erscheint auch die Hemmung der Endothelin-3-induzierten Kontraktion. Es wird vermutet, dass solche nicht-adrenerge Mediatoren der Kontraktion wie Endotheline zum glattemuskulären Tonus in der Prostata beitragen und so an der Entstehung von LUTS beteiligt sind [59, 104]. Im Gegensatz dazu hemmen die weitverbreiteten α_1 -Blocker jedoch nur die α_1 -adrenerge Kontraktionen, während die nicht-adrenergen Komponenten des Tonus ungehemmt bleiben [59, 104]. Es

wurde vorgeschlagen, dass sich hieraus die limitierte Effektivität der α_1 -Blocker erklärt [59, 104]. Gleichzeitig führte dies zu der Schlussfolgerung, dass zukünftige Optionen neben dem adrenergen System auch nicht-adrenerge Mediatoren miteinbeziehen sollten [149].

Eine Hemmung Endothelin-induzierter Kontraktionen wurde bereits von PDE5-Inhibitoren berichtet und könnte zu den therapeutischen Effekten von Tadalafil bei LUTS-Patienten beitragen [299]. Dies legt abermals nahe, dass TC-E 5005 in vivo ähnlich agieren könnte wie Tadalafil. Gegenwärtig kann jedoch nicht erklärt werden, warum TC-E 5005 zwar die Endothelin-3-, aber nicht die Endothelin- 1- und -2-induzierten Kontraktionen hemmte. In jedem Fall spiegelt dies eine unterschiedliche Regulation oder unterschiedliche Mechanismen der Kontraktionen durch die verschiedenen Endotheline wieder.

Trotz der enormen Popularität der α_1 -Blocker unterliegt ihre Effektivität deutlichen Grenzen. Zwar senken α_1 -Blocker den IPSS je nach Studie um 30 - 50 %, und verbessern den Harnstrahl (also die Blasenentleerung) um 15 - 40 %, was zweifellos die Situation zahlreicher Patienten begünstigt [59, 73, 75, 305]. Allerdings liegen die Effekte von Placebos nur wenig darunter, da diese den IPSS um 10 - 34 % reduzieren, bzw. den Harnstrahl um bis zu 27 % erhöhen [59, 73, 75, 305]. Die Effektivität von α_1 -Blockern und Placebos liegt in klinischen Studien also oft nicht weit auseinander. Dies wird durch weitere Zahlen und Beobachtungen untermauert. Schätzungen zu Folge sind 69 % der Patienten mit dem Erfolg einer α_1 -Blocker-Therapie unzufrieden und selbst bei Anwendung von Kombinationstherapien von α_1 -Blockern mit 5-ARIs (also der populärsten Kombinationstherapie der LUTS-Behandlung) zeigten sich noch 36-45 % der Patienten unzufrieden [101, 306]. Tatsächlich ist die mangelnde Effektivität von α_1 -Blockern ein Hauptgrund für 52,7 % der Patienten das Medikament zu wechseln [307]. Dies weist deutlich auf den niedrigen Anteil von Patienten hin, die ausreichend auf α_1 -Blocker ansprechen: 30 - 35 % der Patienten reagieren auf α_1 -Blocker mit Verbesserungen des IPSS von nur weniger als 25 % [84, 308]. Im Hinblick

auf den Harnstrahl scheint der Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sog. „Responder“ sich bei Anwendung von α_1 -Blockern und Placebos nicht zu unterscheiden [84]. Die mangelnde Effektivität schlägt sich in drastischen Abbruchraten nieder: zwölf Monate nach der Erstverschreibung von α_1 -Blockern setzten nur noch 35 % der Patienten die Behandlung fort [309]. Geringe Adhärenz bei der medikamentösen Therapie wurde als unabhängiger Risikofaktor identifiziert, der Hospitalisierung und Operationen auf Grund einer BPH begünstigt [309].

Auf Grund dessen sind neue Möglichkeiten zur medikamentösen LUTS-Therapie mit höherer Effektivität sowohl aus Sicht der Patienten als auch der Ärzte sehr wünschenswert. PDE5-Inhibitoren stellen eine vielversprechende, neue Alternative zu α_1 -Blockern dar. Ihre Effektivität ähnelt denen der α_1 -Blocker. Insbesondere könnten hiervon Patienten-Gruppen profitieren, die auf α_1 -Blocker nicht reagieren bzw. für die diese nicht in Frage kommen. Aktuell werden in klinischen Studien Kombinationen von α_1 -Blockern mit Tadalafil untersucht. Obwohl die Studienlage derzeit noch vorläufig ist, weisen erste Ergebnisse darauf hin, dass diese Kombination alle bisherigen medikamentösen Optionen der BPS-Therapie im Hinblick auf die Effektivität weit übertrifft [100]. Dies zeigt das große Potential der PDEs für die Zukunft der BPS-Therapie. Die hier gezeigten Ergebnisse zur PDE10 stellen dabei einen neuen Aspekt dar, der durch weitere vorklinische Studien berücksichtigt werden sollte. Interessant wären insbesondere in vivo Studien mit PDE10-Inhibitoren, um mögliche urodynamische Effekte in Tiermodellen zu untersuchen (Abb. 22).

6 Zusammenfassung

Der Phosphodiesterase (PDE) 5-Inhibitor Tadalafil steht seit kurzem zur Behandlung von Miktionsbeschwerden bei Männern zur Verfügung. Dabei wird vermutet, dass Tadalafil durch eine Relaxation der glatten Prostatamuskulatur zu einer Verbesserung der Blasenentleerung und der Symptome führt. Über die mögliche Bedeutung anderer PDE-Isoformen im unteren Harntrakt ist dagegen nur wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte des PDE10-Inhibitors TC-E 5005 auf die Kontraktion von humanem Prostatagewebe untersucht.

Die Untersuchungen erfolgten an nicht-malignen, hyperplastischen Prostatageweben, welche im Rahmen von radikalen Prostatektomien gewonnen wurde. Im Organbad wurden Kontraktionen durch Noradrenalin, den α_1 -spezifischen Adrenozeptor-Agonisten Phenylephrin, das Thromboxan-Analogon U46619, die Endotheline 1-3, sowie durch elektrische Feldstimulation (EFS) ausgelöst.

TC-E 5005 (500 nM) führte zu signifikanten Hemmungen der Noradrenalin-, Phenylephrin-, und Endothelin-3-induzierten Kontraktionen. Die EFS-induzierte Kontraktion wurde um ca. 50 % gehemmt. Dies ähnelte der Hemmung der EFS-induzierten Kontraktion durch Tadalafil (10 μ M), welche ebenfalls um ca. 50 % gehemmt wurde. Bei kombinierter Anwendung von TC-E 5005 mit Tadalafil lagen sowohl die EFS-induzierten als auch die Noradrenalin-induzierten Kontraktionen ähnlich wie nach alleiniger Anwendung von Tadalafil.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der PDE10-Inhibitor TC-E 5005 sowohl die adrenerge als auch die neurogene Kontraktion in der humanen Prostata hemmt. Die Hemmung der neurogenen Kontraktion erfolgte mit ähnlicher Effektivität wie durch Tadalafil, so dass urodynamische Effekte von TC-E 5005 möglich sein könnten.

7 Literaturverzeichnis

1. Paulsen, F. and J. Waschke, *Sobotta Atlas der Anatomie, Band 2*. 2010: Urban&Fischer.
2. Hautmann, R., *Urologie*. 2010: Springer. 572.
3. Beninghoff and Drenkhahn, *Taschenbuch Anatomie*. 2008: Urban & Fischer
4. Welsch, U., *Lehrbuch Histologie*. 4. Auflage ed. 2014: Elsevier, Urban&Fischer.
5. Irwin, D.E., et al., *Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction*. BJU Int, 2011. **108**(7): p. 1132-8.
6. Soler, R., et al., *Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms*. Eur Urol, 2013. **64**(4): p. 610-21.
7. Xu, D., et al., *Urodynamic pattern distribution among aged male patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction*. Urology, 2014. **83**(3): p. 563-9.
8. Rohde, V. and A. Katalinic, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Prostataerkrankungen*. Robert Koch Institut, 2007.
9. Aumüller, G., et al., *Männliches Genitale*, in *Duale Reihe Anatomie*, E. Schulte, Editor. 2010: Thieme.
10. Cooper, T.G. and C.H. Yeung, *Physiologie der Spermienreifung und Fertilisierung*, in *Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, E. Nieschlag, B. H.M., and S. Nieschlag, Editors. 2009: Springer.
11. Jänig, W., *Vegetatives Nervensystem*, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.F. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2010, Springer.
12. Werny, F.M. and S. Schlatt, *Reproduktion*, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.F. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2010: Springer.
13. Wagenlehner, F.M.E., et al., *Prostatitis and Male Pelvic Pain Syndrome: Diagnosis and Treatment*. Deutsches Ärzteblatt International, 2009. **106**(11): p. 175-183.
14. Koch-Institut, R., *Krebs in Deutschland 2009/10*, R.K. Institut, Editor. 2013: Berlin.
15. Graefen, M., *Prostatakarzinom*, in *Urologie*, R. Hautmann, Editor. 2010: Springer. p. S. 238-250.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Interdisziplinäre Leitlinie er Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1. 2014; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLL_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf*.
17. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial*. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(16): p. 1144-1154.
18. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 68-80.
19. Berry, S.J., et al., *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol, 1984. **132**(3): p. 474-9.
20. Oelke, M., M.A. Kuczyk, and T.R.W. Herrmann, *Medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie*. Der Urologe, 2009. **48**(11): p. 1365-1377.
21. Berges, R.R., et al., *Male Lower Urinary Tract Symptoms and Related Health Care Seeking in Germany*. European Urology, 2001. **39**(6): p. 682-687.
22. Jonas, U., et al., *Benigne Prostatahyperplasie*. Der Urologe, 2006. **45**(4): p. 134-144.
23. Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society*. Urology, 2003. **61**(1): p. 37-49.
24. Gratzke, C., et al., *EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction*. European Urology, 2015. **67**(6): p. 1099-1109.
25. Chapple, C., *Overview on the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 1-14.

26. Peters, T.J., et al., *The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: The Bothersomeness of Urinary Symptoms*. The Journal of Urology, 1997. **157**(3): p. 885-889.
27. Verhamme, K.M.C., et al., *Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care—The Triumph Project*. European Urology, 2002. **42**(4): p. 323-328.
28. Berges, R., *Epidemiologie des benignen Prostata-syndroms*. Der Urologe, 2008. **47**(2): p. 141-148.
29. Timms, B.G. and L.E. Hofkamp, *Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia*. Differentiation, 2011. **82**(4-5): p. 173-183.
30. Rees, R.W., et al., *Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells*. J Urol, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2517-22.
31. Farnsworth, W.E., *Estrogen in the etiopathogenesis of BPH*. The Prostate, 1999. **41**(4): p. 263-274.
32. Tsurusaki, T., et al., *Zone-Dependent Expression of Estrogen Receptors α and β in Human Benign Prostatic Hyperplasia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(3): p. 1333-1340.
33. Zhang, Z., et al., *The proliferative effect of estradiol on human prostate stromal cells is mediated through activation of ERK*. The Prostate, 2008. **68**(5): p. 508-516.
34. Prins, G.S. and K.S. Korach, *The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease*. Steroids, 2008. **73**(3): p. 233-244.
35. Quan, W., et al., *Regulation of proliferation and differentiation of prostatic stromal cells by oestradiol through prostatic epithelial cells in a paracrine manner*. BJU International, 2008. **101**(4): p. 497-502.
36. Hong, J.H., et al., *Estrogen Induction of Smooth Muscle Differentiation of Human Prostatic Stromal Cells is Mediated by Transforming Growth Factor- β* . The Journal of Urology, 2004. **171**(5): p. 1965-1969.
37. Pollan, M.C., H.A. Benghuzzi, and M. Tucci, *Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens*. Biomed Sci Instrum, 2003. **39**: p. 329-34.
38. Hennenberg, M., et al., *Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF-beta1 in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors*. Life Sci, 2015. **123**: p. 18-24.
39. Ma, Q.J., et al., *Effect of beta radiation on TGF-beta1 and bFGF expression in hyperplastic prostatic tissues*. Asian J Androl, 2005. **7**(1): p. 49-54.
40. Helpap, B., *Prostata*, in *Pathologie*, W. Remmele, Editor. 1997, Springer: Heidelberg. p. 74-80.
41. Schweikert, H. and U. Tunn, *Endokrinologie*, in *Benigne Prostatahyperplasie*, K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas, Editors. 2000, Springer.
42. Sampson, N., et al., *The ageing male reproductive tract*. The Journal of Pathology, 2007. **211**(2): p. 206-218.
43. Sanda, M.G., et al., *Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 1994. **152**(1): p. 115-9.
44. Martin, A.W., et al., *Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence*. Urology, 1994. **44**(5): p. 646-650.
45. Yang, X., et al., *Differential expression of genes in co-cultured versus separately cultured fibroblasts and epithelial cells from human benign hyperplastic prostate tissues*. Int J Mol Med, 2010. **26**(1): p. 17-25.
46. Park, I.I., et al., *17 β -Estradiol at Low Concentrations Acts through Distinct Pathways in Normal Versus Benign Prostatic Hyperplasia-Derived Prostate Stromal Cells*. Endocrinology, 2009. **150**(10): p. 4594-4605.
47. Chapple, C., *Overview on the Lower Urinary Tract*, in *Urinary Tract*, K.-E. Andersson and M.C. Michel, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 1-14.
48. Chapple, C.R., et al., *Lower Urinary Tract Symptoms Revisited: A Broader Clinical Perspective*. European Urology, 2008. **54**(3): p. 563-569.
49. Irwin, D.E., et al., *Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study*. European Urology, 2006. **50**(6): p. 1306-1315.
50. Schumacher, S., *Epidemiologie und Ätiologie der Harninkontinenz im Alter*. Der Urologe, 2007. **46**(4): p. 357-362.
51. Abrams, P. and K.-E. Andersson, *Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder*. BJU International, 2007. **100**(5): p. 987-1006.
52. Abrams, P., et al., *Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder*. British Journal of Pharmacology, 2006. **148**(5): p. 565-578.

53. Athanasopoulos, A., et al., *The Role of Antimuscarinics in the Management of Men With Symptoms of Overactive Bladder Associated With Concomitant Bladder Outlet Obstruction: An Update*. European Urology, 2011. **60**(1): p. 94-105.
54. Bschleipfer, T., F. Wagenlehner, and W. Weidner, *Ätiologie und Pathogenese der Blasenüberaktivität*. Der Urologe, 2011. **50**(4): p. 477-480.
55. Andersson, K.E. and A. Schröder, *Veränderungen der Muskarinrezeptoren der alternden Harnblase*. Der Urologe, Ausgabe A, 2004. **43**(5): p. 552-556.
56. Andersson, K.E., *Muscarinic Acetylcholine Receptors in the Urinary Tract*, in *Urinary Tract*, K.-E. Andersson and M.C. Michel, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg, p. 319-344.
57. Michel, M.C., M.M. Barendrecht, and M. Oelke, *Anticholinergika bei überaktiver Blase*. Der Urologe, 2006. **45**(7): p. 826-829.
58. Andersson, K.E., H. Lepor, and M.G. Wyllie, *Prostatic $\alpha 1$ -adrenoceptors and uroselectivity*. The Prostate, 1997. **30**(3): p. 202-215.
59. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Prostatic $\alpha 1$ -adrenoceptors: new concepts of function, regulation, and intracellular signaling*. Neurourol Urodyn, 2014. **33**(7): p. 1074-85.
60. Michel, M.C. and W. Vrydag, *$\alpha(1)$ -, $\alpha(2)$ - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. British Journal of Pharmacology, 2006. **147**(Suppl 2): p. S88-S119.
61. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Prostatic $\alpha 1$ -adrenoceptors: New concepts of function, regulation, and intracellular signaling*. Neurourology and Urodynamics, 2014. **33**(7): p. 1074-1085.
62. Jacobsen, S.J., et al., *TREATMENT FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AMONG COMMUNITY DWELLING MEN: THE OLMSTED COUNTY STUDY OF URINARY SYMPTOMS AND HEALTH STATUS*. The Journal of Urology, 1999. **162**(4): p. 1301-1306.
63. STEYN, M., *Just Old Age? A Study of Prostatism in General Practice*. Family Practice, 1988. **5**(3): p. 193-195.
64. Smith, R.A., R. Wake, and M.S. Soloway, *Benign prostatic hyperplasia. Universal problem among aging men*. Postgrad Med, 1988. **83**(6): p. 79-85.
65. Van Kerrebroeck, P., et al., *The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society*. BJU International, 2002. **90**: p. 11-15.
66. Thorpe, A. and D. Neal, *Benign prostatic hyperplasia*. The Lancet, 2003. **361**(9366): p. 1359-1367.
67. Grünewald, V. and U. Jonas, *Blasenentleerungsstörung*, in *Benigne Prostatahyperplasie*, K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas, Editors. 2000, Springer.
68. Bach, T. and M.S. Michel, *Benignes Prostatasyndrom*, in *Urologie*, H. R., Editor. 2010, Springer: Heidelberg.
69. Bankl, H., *Arbeitsbuch Pathologie 3. Spezielle Pathologie 2*. 2000, Wien: Facultas.
70. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), B. and e.d.D.U. (BDU). *Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e*. 2014.
71. Lucas, M.G., et al., *EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 1130-42.
72. Lucas, M.G., et al., *EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 1118-29.
73. Oelke, M., et al., *EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction*. Eur Urol, 2013. **64**(1): p. 118-40.
74. Temml, C., et al., *The Natural History of Lower Urinary Tract Symptoms over Five Years*. European Urology, 2003. **43**(4): p. 374-380.
75. Madersbacher, S., et al., *The Long-Term Outcome of Medical Therapy for BPH*. European Urology, 2007. **51**(6): p. 1522-1533.
76. Berges, R., *Behandlung von Miktionsstörungen bei BPS*. Der Urologe, 2009. **48**(3): p. 257-263.
77. Madersbacher, S., M.C. Michel, and K. Dreikorn, *Aktuelle Aspekte der medikamentösen Therapie bei benignem Prostatasyndrom (BPS)*. Der Urologe, 2008. **47**(2): p. 166-171.
78. Andersson, K.E. and C. Gratzke, *Pharmacology of $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system*. Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(7): p. 368-78.

79. Roehrborn, C.G. and D.A. Schwinn, *Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1029-35.
80. Schwinn, D.A. and C.G. Roehrborn, *Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms*. Int J Urol, 2008. **15**(3): p. 193-9.
81. Cornu, J.-N., et al., *A Widespread Population Study of Actual Medical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia Across Europe and Beyond Official Clinical Guidelines*. European Urology, 2010. **58**(3): p. 450-456.
82. Chapple, C.R. and C.G. Roehrborn, *A Shifted Paradigm for the Further Understanding, Evaluation, and Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Focus on the Bladder*. European Urology, 2006. **49**(4): p. 651-659.
83. Barry, M.J., et al., *Benign Prostatic Hyperplasia Specific Health Status Measures in Clinical Research: How Much Change in the American Urological Association Symptom Index and the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index is Perceptible to Patients?* The Journal of Urology, 1995. **154**(5): p. 1770-1774.
84. Chapple, C.R., et al., *Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe*. Eur Urol, 2011. **59**(3): p. 342-52.
85. de Mey, C., *Cardiovascular Effects of Alpha-Blockers Used for the Treatment of Symptomatic BPH: Impact on Safety and Well-Being*. European Urology, 1998. **34**(suppl 2)(Suppl. 2): p. 18-28.
86. Andriole, G., et al., *DIHYDROTESTOSTERONE AND THE PROSTATE: THE SCIENTIFIC RATIONALE FOR 5 α -REDUCTASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA*. The Journal of Urology, 2004. **172**(4, Part 1): p. 1399-1403.
87. Naslund, M.J. and M. Miner, *A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate*. Clinical Therapeutics, 2007. **29**(1): p. 17-25.
88. McConnell, J.D., et al., *The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(25): p. 2387-2398.
89. Roehrborn, C.G., et al., *The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study*. European Urology, 2010. **57**(1): p. 123-131.
90. Tacklind, J., et al., *Finasteride for benign prostatic hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD006015.
91. Michel, M.C. and M.M. Barendrecht, *Physiological and pathological regulation of the autonomic control of urinary bladder contractility*. Pharmacology & Therapeutics, 2008. **117**(3): p. 297-312.
92. Andersson, K.E., *LUTS treatment: Future treatment options*. Neurourology and Urodynamics, 2007. **26**(S6): p. 934-947.
93. Kaplan, S.A., et al., *Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review*. International Journal of Clinical Practice, 2011. **65**(4): p. 487-507.
94. Kaplan, S.A., K. Walmsley, and A.E. Te, *TOLTERODINE EXTENDED RELEASE ATTENUATES LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA*. The Journal of Urology, 2005. **174**(6): p. 2273-2276.
95. Kedia, G., et al., *The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms*. World Journal of Urology, 2008. **26**(6): p. 603-609.
96. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 804-14.
97. Archer, S.L. and E.D. Michelakis, *Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2009. **361**(19): p. 1864-71.
98. Ghofrani, H.A. and F. Grimminger, *[Treatment of pulmonary arterial hypertension: phosphodiesterase-5 inhibitors]*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S311-4.
99. Gacci, M., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with α -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia*. European Urology, 2012. **61**(5): p. 994-1003.

100. Wang, X., et al., *Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107593.
101. Fullhase, C., et al., *Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms*. Eur Urol, 2013. **64**(2): p. 228-43.
102. Madersbacher, S., et al., *Plant extracts: sense or nonsense?* Curr Opin Urol, 2008. **18**(1): p. 16-20.
103. Yokoyama, T., et al., *Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders*. International Journal of Urology, 2012. **19**(3): p. 202-215.
104. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Pharmacology of the lower urinary tract*. Indian J Urol, 2014. **30**(2): p. 181-8.
105. Bauer, R.M. and C. Gratzke, *Onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder: raising the bar*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 158-9.
106. Bauer, R.M., et al., *[Use of botulinum toxin type A in non-neurogenic overactive bladder. Recommendations of the Working Group Urological Functional Diagnostics and Urology in Women]*. Urologe A, 2015. **54**(3): p. 368-72.
107. Rohrsted, M., C.B. Nordsten, and P. Bagi, *Onabotulinum toxin a (botox(R)) in the treatment of neurogenic bladder overactivity*. Nephrourol Mon, 2012. **4**(2): p. 437-42.
108. Sacco, E., et al., *Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic OnabotulinumtoxinA: 3-month results of a prospective single-armed cohort study*. BJU International, 2012. **110**(11c): p. E837-E844.
109. Gratzke, C. and C.G. Stief, *Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe, 2013. **52**(3): p. 329-330.
110. Madersbacher, Marberger, and Marberger, *Is transurethral resection of the prostate still justified?* BJU International, 1999. **83**(3): p. 227-237.
111. Reich, O., et al., *Morbidity, Mortality and Early Outcome of Transurethral Resection of the Prostate: A Prospective Multicenter Evaluation of 10,654 Patients*. The Journal of Urology. **180**(1): p. 246-249.
112. Yang, Q., et al., *TRANSURETHRAL INCISION COMPARED WITH TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE FOR BLADDER OUTLET OBSTRUCTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS*. The Journal of Urology. **165**(5): p. 1526-1532.
113. Freyer, P.J., *TOTAL ENUCLEATION OF THE PROSTATE FOR RADICAL CURE OF ENLARGEMENT OF THAT ORGAN: WITH A REVIEW OF 206 CASES OF THE OPERATION*. British Medical Journal, 1905. **2**(2336): p. 871-875.
114. Millin, T. and M.C. Dubl, *Retropubic prostatectomy: A new extravesical technique report on 20 cases*. The Journal of Urology. **167**(2): p. 976-979.
115. Teichmann, H.-O., T. Herrmann, and T. Bach, *Technical aspects of lasers in urology*. World Journal of Urology, 2007. **25**(3): p. 221-225.
116. Bach, T., et al., *Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences*. Eur Urol, 2012. **61**(2): p. 317-25.
117. Berges, R. and T. Senge, *Benignes Prostatasyndrom*, in *Urologie*, H. Huland, Editor. 2006, Springer: Heidelberg. p. 178-185.
118. Helpap, B., *Histopathologie*, in *Benigne Prostata Hyperplasie*, C. Stief, U. Jounas, and K. Höfner, Editors. 2000: Springer.
119. Michel, M.C. and W. Vrydag, *Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. Br J Pharmacol, 2006. **147 Suppl 2**: p. S88-119.
120. Oelke, M., et al., *Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies*. World J Urol, 2014. **32**(5): p. 1141-7.
121. Hennenberg, M., et al., *beta-arrestin-2 is expressed in human prostate smooth muscle and a binding partner of alpha1A-adrenoceptors*. World J Urol, 2011. **29**(2): p. 157-63.
122. Walden, P.D., C. Gerardi, and H. Lepor, *Localization and expression of the alpha1A-1, alpha1B and alpha1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate*. J Urol, 1999. **161**(2): p. 635-40.

123. Hennenberg, M., et al., *Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension*. Gut, 2008. **57**(9): p. 1300-14.
124. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II*. The Journal of Physiology, 2000. **522**(Pt 2): p. 177-185.
125. SOMLYO, A.P. and A.V. SOMLYO, *Ca²⁺ Sensitivity of Smooth Muscle and Nonmuscle Myosin II: Modulated by G Proteins, Kinases, and Myosin Phosphatase*. Vol. 83. 2003. 1325-1358.
126. Somlyo, A.P., et al., *Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1999. **134**: p. 201-34.
127. Christ, G.J. and K.-E. Andersson, *Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract*. Neurourology and Urodynamics, 2007. **26**(S6): p. 948-954.
128. Strittmatter, F., et al., *Thromboxane A₂ induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms*. European Journal of Pharmacology, 2011. **650**(2-3): p. 650-655.
129. Jensen, P.E., et al., *Separate upstream and convergent downstream pathways of G-protein- and phorbol ester-mediated Ca²⁺ sensitization of myosin light chain phosphorylation in smooth muscle*. Biochemical Journal, 1996. **318**(Pt 2): p. 469-475.
130. Walker, L.A., et al., *The unimportance of being (protein kinase C) epsilon*. The FASEB Journal, 1998. **12**(10): p. 813-821.
131. Strassheim, D., et al., *M₃ Muscarinic Acetylcholine Receptors Regulate Cytoplasmic Myosin by a Process Involving RhoA and Requiring Conventional Protein Kinase C Isoforms*. Journal of Biological Chemistry, 1999. **274**(26): p. 18675-18685.
132. Hennenberg, M., et al., *Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats*. Gastroenterology, 2006. **130**(3): p. 838-54.
133. Bishop, A.L. and A. Hall, *Rho GTPases and their effector proteins*. Biochemical Journal, 2000. **348**(Pt 2): p. 241-255.
134. Uehata, M., et al., *Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension*. Nature, 1997. **389**(6654): p. 990-994.
135. Takahashi, R., et al., *RhoA/Rho kinase-mediated Ca²⁺ sensitization in the contraction of human prostate*. Neurourology and Urodynamics, 2007. **26**(4): p. 547-551.
136. Inoue, A., et al., *The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1989. **86**(8): p. 2863-2867.
137. Yanagisawa, M., et al., *Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1988. **85**(18): p. 6964-6967.
138. Yanagisawa, M., et al., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature, 1988. **332**(6163): p. 411-415.
139. Sokolovsky, M., *Endothelins and sarafotoxins: physiological regulation, receptor subtypes and transmembrane signaling*. Trends in Biochemical Sciences, 1991. **16**: p. 261-264.
140. Tao, W., et al., *Endothelin receptor A is expressed and mediates the [Ca²⁺]_i mobilization of cells in human ciliary smooth muscle, ciliary nonpigmented epithelium, and trabecular meshwork*. Curr Eye Res, 1998. **17**(1): p. 31-8.
141. Saita, Y., et al., *Endothelin receptors and their cellular signal transduction mechanism in human cultured prostatic smooth muscle cells*. British Journal of Pharmacology, 1997. **121**(4): p. 687-694.
142. Langenstroer, P., et al., *Endothelin-1 in the human prostate: tissue levels, source of production and isometric tension studies*. J Urol, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 495-9.
143. Hiraoka, Y., et al., *Characterization of the endothelin receptor subtypes in human prostate*. J Cardiovasc Pharmacol, 2000. **36**(5 Suppl 1): p. S252-4.
144. Walden, P.D., et al., *Endothelin-1 production and agonist activities in cultured prostate-derived cells: Implications for regulation of endothelin bioactivity and bioavailability in prostatic hyperplasia*. The Prostate, 1998. **34**(4): p. 241-250.
145. Webb, M.L., et al., *Cloning and expression of an endothelin receptor subtype B from human prostate that mediates contraction*. Mol Pharmacol, 1995. **47**(4): p. 730-7.

146. Ishigooka, M., et al., *Area Density of Smooth Muscle Cells and Response to Endothelin 1 in Human Hyperplastic Prostate*. European Urology, 2000. **37**(4): p. 494-498.
147. Marsault, R., P. Vigne, and C. Frelin, *The effect of extracellular calcium on the contractile action of endothelin*. Biochem Biophys Res Commun, 1990. **171**(1): p. 301-5.
148. Levin, E.R., *Endothelins*. N Engl J Med, 1995. **333**(6): p. 356-63.
149. Hennenberg, M., et al., *The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **305**(10): p. F1383-90.
150. Andersson, K.E., et al., *Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(6 Suppl): p. 928-33.
151. Uckert, S. and M.A. Kuczyk, *Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 527-42.
152. Hofmann, F., A. Ammendola, and J. Schlossmann, *Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases*. Journal of Cell Science, 2000. **113**(10): p. 1671-1676.
153. Lucas, K.A., et al., *Guanylyl Cyclases and Signaling by Cyclic GMP*. Pharmacological Reviews, 2000. **52**(3): p. 375-414.
154. Förstermann, U., et al., *Stimulation of soluble guanylate cyclase by an acetylcholine-induced endothelium-derived factor from rabbit and canine arteries*. Circulation Research, 1986. **58**(4): p. 531-8.
155. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1987. **84**(24): p. 9265-9269.
156. Kedia, G.T., et al., *Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on Contraction Induced by Endothelin-1 of Isolated Human Prostatic Tissue*. Urology, 2009. **73**(6): p. 1397-1401.
157. Kedia, G.T., et al., *Evaluating the Significance of Cyclic Adenosine Monophosphate-mediated Signaling in Human Prostate: A Functional and Biochemical Study*. Urology, 2012. **80**(4): p. 952.e9-952.e14.
158. Ribeiro, A.S.F., et al., *Powerful Relaxation of Phosphodiesterase Type 4 Inhibitor Rolipram in the Pig and Human Bladder Neck*. The Journal of Sexual Medicine, 2014. **11**(4): p. 930-941.
159. Ückert, S., et al., *Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on the Contractile Responses of Isolated Human Seminal Vesicle Tissue to Adrenergic Stimulation*. The Journal of Sexual Medicine, 2009. **6**(2): p. 408-414.
160. Ückert, S., et al., *Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on Tension Induced by Norepinephrine and Accumulation of Cyclic Nucleotides in Isolated Human Prostatic Tissue*. Urology, 2008. **71**(3): p. 526-530.
161. Nagasaki, S., et al., *Phosphodiesterase type 9 (PDE9) in the human lower urinary tract: an immunohistochemical study*. BJU International, 2012. **109**(6): p. 934-940.
162. Wheeler, M.A., et al., *Regulation of cyclic nucleotides in the urinary tract*. Journal of Smooth Muscle Research, 2005. **41**(1): p. 1-21.
163. Ückert, S. and M. Kuczyk, *Cyclic Nucleotide Metabolism Including Nitric Oxide and Phosphodiesterase-Related Targets in the Lower Urinary Tract*, in *Urinary Tract*, K.-E. Andersson and M.C. Michel, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 527-542.
164. Gacci, M., et al., *Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia*. Eur Urol, 2016.
165. Waldkirch, E., et al., *Expression of cAMP-dependent Protein Kinase Isoforms in the Human Prostate: Functional Significance and Relation to PDE4*. Urology, 2010. **76**(2): p. 515.e8-515.e14.
166. Ückert, S., et al., *Update on Phosphodiesterase (PDE) Isoenzymes as Pharmacologic Targets in Urology: Present and Future*. European Urology, 2006. **50**(6): p. 1194-1207.
167. Michaeli, T., et al., *Isolation and characterization of a previously undetected human cAMP phosphodiesterase by complementation of cAMP phosphodiesterase-deficient Saccharomyces cerevisiae*. Journal of Biological Chemistry, 1993. **268**(17): p. 12925-32.
168. Han, P., X. Zhu, and T. Michaeli, *Alternative Splicing of the High Affinity cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE7A) mRNA in Human Skeletal Muscle and Heart*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(26): p. 16152-16157.
169. Fisher, D.A., et al., *Isolation and Characterization of PDE8A, a Novel Human cAMP-Specific Phosphodiesterase*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998. **246**(3): p. 570-577.

170. Fisher, D.A., et al., *Isolation and Characterization of PDE9A, a Novel Human cGMP-specific Phosphodiesterase*. Journal of Biological Chemistry, 1998. **273**(25): p. 15559-15564.
171. Loughney, K., et al., *Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*. Gene, 1999. **234**(1): p. 109-117.
172. Fawcett, L., et al., *Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000. **97**(7): p. 3702-3707.
173. Conti, M. and S.L. Jin, *The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 1999. **63**: p. 1-38.
174. Essayan, D.M., *Cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001. **108**(5): p. 671-680.
175. Rybalkin, S.D., et al., *Cyclic GMP Phosphodiesterases and Regulation of Smooth Muscle Function*. Circulation Research, 2003. **93**(4): p. 280-291.
176. Maurice, D.H., et al., *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activity, Expression, and Targeting in Cells of the Cardiovascular System*. Molecular Pharmacology, 2003. **64**(3): p. 533-546.
177. Becker, A.J., S. Ückert, and C.G. Stief, *Grundlagen der Phosphodiesterase-5- (PDE5-)Inhibitoren*. Der Urologe, 2008. **47**(12): p. 1582-1587.
178. Maurice, D.H., et al., *Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Nature reviews. Drug discovery, 2014. **13**(4): p. 290-314.
179. Taher, A., et al., *Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle*. World Journal of Urology, 1997. **15**(1): p. 32-35.
180. Corbin, J.D. and S.H. Francis, *Molecular Biology and Pharmacology of PDE-5—Inhibitor Therapy for Erectile Dysfunction*. Journal of Andrology, 2003. **24**(S6): p. S38-S41.
181. Goldstein, I., et al., *Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction*. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, 1998. **338**(20): p. 1397-404.
182. Moreland, R.B., I. Goldstein, and A. Traish, *Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells*. Life Sciences, 1998. **62**(20): p. PL309-PL318.
183. Turko, I.V., et al., *Inhibition of Cyclic GMP-Binding Cyclic GMP-Specific Phosphodiesterase (Type 5) by Sildenafil and Related Compounds*. Molecular Pharmacology, 1999. **56**(1): p. 124-130.
184. Carson, C.C., et al., *The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in clinical populations: an update1*. Urology, 2002. **60**(2, Supplement 2): p. 12-27.
185. Kuthe, A., et al., *Gene expression of the phosphodiesterases 3A and 5A in human corpus cavernosum penis*. Eur Urol, 2000. **38**(1): p. 108-114.
186. Francis, S.H. and J.D. Corbin, *Sildenafil: efficacy, safety, tolerability and mechanism of action in treating erectile dysfunction*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2005. **1**(2): p. 283-293.
187. Goldstein, I., et al., *Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction*. The Journal of Urology, 2002. **167**(2, Part 2): p. 1197-1203.
188. Bischoff, E., *Vardenafil preclinical trial data: potency, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and adverse events*. Int J Impot Res, 2004. **16**(S1): p. S34-S37.
189. Blount, M.A., et al., *Binding of Tritiated Sildenafil, Tadalafil, or Vardenafil to the Phosphodiesterase-5 Catalytic Site Displays Potency, Specificity, Heterogeneity, and cGMP Stimulation*. Molecular Pharmacology, 2004. **66**(1): p. 144-152.
190. Markou, S., et al., *Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports*. Int J Impot Res, 2004. **16**(6): p. 470-478.
191. Keating, G.M. and L.I. Scott, *Vardenafil: A Review of its Use in Erectile Dysfunction*. Drugs, 2003. **63**(23): p. 2673-2703.
192. Stief, C., et al., *Sustained efficacy and tolerability with vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction*. International Journal of Clinical Practice, 2004. **58**(3): p. 230-239.
193. Thadani, U., et al., *The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(11): p. 2006-2012.

194. Eardley, I. and J. Cartledge, *Tadalafil (Cialis) for men with erectile dysfunction*. Int J Clin Pract, 2002. **56**(4): p. 300-4.
195. Yuasa, K., et al., *Isolation and Characterization of Two Novel Phosphodiesterase PDE11A Variants Showing Unique Structure and Tissue-specific Expression*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(40): p. 31469-31479.
196. Brock, G.B., et al., *Efficacy and Safety of Tadalafil for the Treatment of Erectile Dysfunction: Results of Integrated Analyses*. The Journal of Urology, 2002. **168**(4, Part 1): p. 1332-1336.
197. Porst, H., et al., *Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial*. Urology, 2003. **62**(1): p. 121-125.
198. Padma-Nathan, H., *Efficacy and tolerability of tadalafil, a novel phosphodiesterase 5 inhibitor, in treatment of erectile dysfunction*. The American Journal of Cardiology, 2003. **92**(9, Supplement 1): p. 19-25.
199. Emmick, J.T., S.R. Stuewe, and M. Mitchell, *Overview of the cardiovascular effects of tadalafil*. Vol. 4. 2002. H32-H47.
200. Stief, C.G., et al., *THE EFFECT OF THE SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE (PDE) INHIBITORS ON HUMAN AND RABBIT CAVERNOUS TISSUE IN VITRO AND IN VIVO*. The Journal of Urology, 1998. **159**(4): p. 1390-1393.
201. Uckert, S., et al., *Interactions between cGMP- and cAMP-pathways are involved in the regulation of penile smooth muscle tone*. World J Urol, 2004. **22**(4): p. 261-6.
202. Waldkirch, E., et al., *Cyclic AMP-specific and cyclic GMP-specific phosphodiesterase isoenzymes in human cavernous arteries--immunohistochemical distribution and functional significance*. World J Urol, 2005. **23**(6): p. 405-10.
203. KÜThe, A., et al., *EXPRESSION OF DIFFERENT PHOSPHODIESTERASE GENES IN HUMAN CAVERNOUS SMOOTH MUSCLE*. The Journal of Urology, 2001. **165**(1): p. 280-283.
204. Schudt, C., et al., *Phosphodiesterase Inhibitors: History of Pharmacology*, in *Phosphodiesterases as Drug Targets*, S.H. Francis, M. Conti, and M.D. Houslay, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg, p. 1-46.
205. Thompson, W.J. and M.M. Appleman, *CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE AND CYCLIC AMP**. Annals of the New York Academy of Sciences, 1971. **185**(1): p. 36-41.
206. Thompson, W.J., et al., *Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme*. Adv Cyclic Nucleotide Res, 1979. **10**: p. 69-92.
207. Keravis, T.M., J.N. Wells, and J.G. Hardman, *Cyclic nucleotide phosphodiesterase activities from pig coronary arteries. Lack of interconvertibility of major forms*. Biochim Biophys Acta, 1980. **613**(1): p. 116-29.
208. Weishaar, R.E., M.H. Cain, and J.A. Bristol, *A New Generation of Phosphodiesterase Inhibitors: Multiple Molecular Forms of Phosphodiesterase and the Potential for Drug Selectivity*. Journal of Medicinal Chemistry, 1985. **28**(5): p. 537-545.
209. Lugnier, C., et al., *Selective inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases of human, bovine and rat aorta*. Biochemical Pharmacology, 1986. **35**(10): p. 1743-1751.
210. Maurice, D.H., et al., *Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Nat Rev Drug Discov, 2014. **13**(4): p. 290-314.
211. Yamamoto, T., et al., *Selective inhibition of two soluble adenosine cyclic 3',5'-phosphate phosphodiesterases partially purified from calf liver*. Biochemistry, 1984. **23**(4): p. 670-675.
212. Movsesian, M. and R. Kukreja, *Phosphodiesterase Inhibition in Heart Failure*, in *Phosphodiesterases as Drug Targets*, S.H. Francis, M. Conti, and M.D. Houslay, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg, p. 237-249.
213. Movsesian, M., O. Wever-Pinzon, and F. Vandeput, *PDE3 inhibition in dilated cardiomyopathy*. Current opinion in pharmacology, 2011. **11**(6): p. 707-713.
214. Movsesian, M.A., *PDE3 inhibition in dilated cardiomyopathy: reasons to reconsider*. J Card Fail, 2003. **9**(6): p. 475-80.
215. Kanlop, N., S. Chattipakorn, and N. Chattipakorn, *Effects of cilostazol in the heart*. Journal of Cardiovascular Medicine, 2011. **12**(2): p. 88-95.
216. Torphy, T.J., *Phosphodiesterase Isozymes*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998. **157**(2): p. 351-370.

217. Rabe, K.F., *Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. British Journal of Pharmacology, 2011. **163**(1): p. 53-67.
218. Tenor, H., et al., *Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability of Phosphodiesterase-4 Inhibitors: Impact of Human Pharmacokinetics*, in *Phosphodiesterases as Drug Targets*, S.H. Francis, M. Conti, and M.D. Houslay, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 85-119.
219. Fabbri, L.M., et al., *Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials*. The Lancet. **374**(9691): p. 695-703.
220. Ghofrani, H.A., I.H. Osterloh, and F. Grimminger, *Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond*. Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(8): p. 689-702.
221. Galiè, N., et al., *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(20): p. 2148-2157.
222. Stief, C.G., et al., *A Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy of Twice-Daily Vardenafil in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia*. European Urology, 2008. **53**(6): p. 1236-1244.
223. Tinel, H., et al., *Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms*. BJU International, 2006. **98**(6): p. 1259-1263.
224. Filippi, S., et al., *Characterization and Functional Role of Androgen-Dependent PDE5 Activity in the Bladder*. Endocrinology, 2007. **148**(3): p. 1019-1029.
225. McVary, K.T., et al., *Sildenafil Citrate Improves Erectile Function and Urinary Symptoms in Men With Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Double-Blind Trial*. The Journal of Urology, 2007. **177**(3): p. 1071-1077.
226. McVary, K.T., et al., *Tadalafil Relieves Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia*. The Journal of Urology, 2007. **177**(4): p. 1401-1407.
227. Oelke, M., et al., *Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 917-25.
228. Abdel-Hamid, I.A., *Phosphodiesterase 5 Inhibitors in Rapid Ejaculation: Potential Use and Possible Mechanisms of Action*. Drugs, 2004. **64**(1): p. 13-26.
229. Rosen, R.C. and K.E. McKenna, *PDE-5 Inhibition and Sexual Response: Pharmacological Mechanisms and Clinical Outcomes*. Annual Review of Sex Research, 2002. **13**(1): p. 36.
230. Ückert, S., et al., *Potential future options in the pharmacotherapy of female sexual dysfunction*. World Journal of Urology, 2006. **24**(6): p. 630-638.
231. Caruso, S., et al., *Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2001. **108**(6): p. 623-628.
232. Raheem, I.T., et al., *Discovery of pyrazolopyrimidine phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016. **26**(1): p. 126-132.
233. Fujishige, K., et al., *Cloning and Characterization of a Novel Human Phosphodiesterase That Hydrolyzes Both cAMP and cGMP (PDE10A)*. Journal of Biological Chemistry, 1999. **274**(26): p. 18438-18445.
234. de Alexandre, R.B., et al., *Phosphodiesterase sequence variants may predispose to prostate cancer*. Endocrine-Related Cancer, 2015.
235. Tocris. TC-E 5005. Abruf 6.6.2016; Available from: <https://www.tocris.com/dispprod.php?ItemId=350666-.V1VNceRiOWU>.
236. TC-E5005. [cited 2015 25.09.2015]; Available from: <http://www.tocris.com/image.php?ItemId=350666>.
237. Pradidarcheep, W., et al., *Anatomy and histology of the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 117-48.
238. Shaikhibrahim, Z., et al., *The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitional zone: is the ETS family the key?* Mol Med Rep, 2012. **5**(2): p. 313-6.
239. Hennenberg, M., et al., *Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins*. Hepatology, 2007. **45**(2): p. 495-506.

240. Wang, Y., et al., *P21-Activated Kinase Inhibitors FRAX486 and IPA3: Inhibition of Prostate Stromal Cell Growth and Effects on Smooth Muscle Contraction in the Human Prostate*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0153312.
241. Wang, Y., et al., *Inhibition of prostate smooth muscle contraction and prostate stromal cell growth by the inhibitors of Rac, NSC23766 and EHT1864*. Br J Pharmacol, 2015. **172**(11): p. 2905-17.
242. Kunit, T., et al., *Inhibition of smooth muscle force generation by focal adhesion kinase inhibitors in the hyperplastic human prostate*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **307**(7): p. F823-32.
243. Alcaraz, A., et al., *Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review*. Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 864-73.
244. Orsted, D.D. and S.E. Bojesen, *The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Nat Rev Urol, 2013. **10**(1): p. 49-54.
245. Davis, B., et al., *Lack of neuropeptide Y receptor detection in human bladder and prostate*. BJU Int, 2000. **85**(7): p. 918-24.
246. Guh, J.H., et al., *Ouabain-induced increases in resting tone of human hyperplastic prostate following repeated noradrenaline and electrical field stimulation*. Br J Pharmacol, 1996. **117**(8): p. 1716-20.
247. Ford, A.P., et al., *Pharmacological pleiotropism of the human recombinant alpha1A-adrenoceptor: implications for alpha1-adrenoceptor classification*. Br J Pharmacol, 1997. **121**(6): p. 1127-35.
248. Minneman, K.P., et al., *Selectivity of agonists for cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes*. Mol Pharmacol, 1994. **46**(5): p. 929-36.
249. Takahashi, R., et al., *RhoA/Rho kinase-mediated Ca²⁺ sensitization in the contraction of human prostate*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(4): p. 547-51.
250. Masaki, T., *Historical review: Endothelin*. Trends in Pharmacological Sciences, 2004. **25**(4): p. 219-224.
251. Santa-Cruz-Biotechnology. Tadalafil. Abruf 6.6.2016; Available from: <http://www.scbt.com/datasheet-208412-tadalafil.html>.
252. Tadalafil. [cited 2015 8.12.2015 19:02 Uhr].
253. Levitt, J.M. and K.M. Slawin, *Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen derivatives as predictors of benign prostatic hyperplasia progression*. Curr Urol Rep, 2007. **8**(4): p. 269-74.
254. Hofgen, N., et al., *Discovery of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazines as a new class of phosphodiesterase 10A inhibitors*. J Med Chem, 2010. **53**(11): p. 4399-411.
255. Bartolome-Nebreda, J.M., et al., *Discovery of a potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor for the potential treatment of schizophrenia*. J Med Chem, 2014. **57**(10): p. 4196-212.
256. Jones, P.G., et al., *Pharmacological evaluation of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor in models of antipsychotic activity and cognition*. Pharmacol Biochem Behav, 2015. **135**: p. 46-52.
257. Lee, K., et al., *beta-catenin nuclear translocation in colorectal cancer cells is suppressed by PDE10A inhibition, cGMP elevation, and activation of PKG*. Oncotarget, 2015.
258. Li, N., et al., *Phosphodiesterase 10A: a novel target for selective inhibition of colon tumor cell growth and beta-catenin-dependent TCF transcriptional activity*. Oncogene, 2015. **34**(12): p. 1499-509.
259. Niccolini, F., et al., *Loss of phosphodiesterase 10A expression is associated with progression and severity in Parkinson's disease*. Brain, 2015. **138**(Pt 10): p. 3003-15.
260. Niccolini, F., et al., *Altered PDE10A expression detectable early before symptomatic onset in Huntington's disease*. Brain, 2015. **138**(Pt 10): p. 3016-29.
261. Shiraishi, E., et al., *The Phosphodiesterase 10A Selective Inhibitor TAK-063 Improves Cognitive Functions Associated with Schizophrenia in Rodent Models*. J Pharmacol Exp Ther, 2016. **356**(3): p. 587-95.
262. Wood, H., *Neurodegenerative disease: Changes in brain phosphodiesterase 10A levels in neurodegenerative basal ganglia disorders*. Nat Rev Neurol, 2015. **11**(9): p. 483.
263. Chen, H., et al., *AMG 580: a novel small molecule phosphodiesterase 10A (PDE10A) positron emission tomography tracer*. J Pharmacol Exp Ther, 2015. **352**(2): p. 327-37.
264. Harada, A., et al., *Characterization of binding and inhibitory properties of TAK-063, a novel phosphodiesterase 10A inhibitor*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0122197.
265. Li, J., et al., *Synthesis of Fluorine-Containing Phosphodiesterase 10A (PDE10A) Inhibitors and the In Vivo Evaluation of F-18 Labeled PDE10A PET Tracers in Rodent and Nonhuman Primate*. J Med Chem, 2015. **58**(21): p. 8584-600.

266. Plisson, C., et al., *Phosphodiesterase 10A PET radioligand development program: from pig to human*. J Nucl Med, 2014. **55**(4): p. 595-601.
267. Suzuki, K., et al., *In vivo pharmacological characterization of TAK-063, a potent and selective phosphodiesterase 10A inhibitor with antipsychotic-like activity in rodents*. J Pharmacol Exp Ther, 2015. **352**(3): p. 471-9.
268. Vardigan, J.D., et al., *Behavioral and qEEG effects of the PDE10A inhibitor THPP-1 in a novel rhesus model of antipsychotic activity*. Psychopharmacology (Berl), 2016.
269. Takano, A., et al., *Brain PET measurement of PDE10A occupancy by TAK-063, a new PDE10A inhibitor, using [(11) C]T-773 in nonhuman primates*. Synapse, 2016. **70**(6): p. 253-63.
270. Suzuki, K., et al., *TAK-063, a PDE10A Inhibitor with Balanced Activation of Direct and Indirect Pathways, Provides Potent Antipsychotic-Like Effects in Multiple Paradigms*. Neuropsychopharmacology, 2016.
271. Varnes, J.G., et al., *Fragment-assisted hit investigation involving integrated HTS and fragment screening: Application to the identification of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors*. Bioorg Med Chem Lett, 2016. **26**(1): p. 197-202.
272. Chino, A., et al., *Novel benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors with improved metabolic stability*. Bioorg Med Chem, 2014. **22**(13): p. 3515-26.
273. Hamaguchi, W., et al., *Synthesis, SAR study, and biological evaluation of novel quinoline derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors with reduced CYP3A4 inhibition*. Bioorg Med Chem, 2015. **23**(2): p. 297-313.
274. Hu, E., et al., *Discovery of clinical candidate 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazole-2-carbonyl)phenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-1-yl)ethanone (AMG 579), a potent, selective, and efficacious inhibitor of phosphodiesterase 10A (PDE10A)*. J Med Chem, 2014. **57**(15): p. 6632-41.
275. Kunitomo, J., et al., *Discovery of 1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one (TAK-063), a highly potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor*. J Med Chem, 2014. **57**(22): p. 9627-43.
276. Redrobe, J.P., et al., *Characterisation of Lu AF33241: A novel, brain-penetrant, dual inhibitor of phosphodiesterase (PDE) 2A and PDE10A*. Eur J Pharmacol, 2015. **761**: p. 79-85.
277. Wagner, S., et al., *Development of highly potent phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors: Synthesis and in vitro evaluation of 1,8-dipyridinyl- and 1-pyridinyl-substituted imidazo[1,5-a]quinoxalines*. Eur J Med Chem, 2016. **107**: p. 97-108.
278. Yoshikawa, M., et al., *Design and synthesis of a novel 2-oxindole scaffold as a highly potent and brain-penetrant phosphodiesterase 10A inhibitor*. Bioorg Med Chem, 2015. **23**(22): p. 7138-49.
279. Hamaguchi, W., et al., *Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors with reduced CYP1A2 inhibition*. Bioorg Med Chem, 2013. **21**(24): p. 7612-23.
280. Kilburn, J.P., et al., *N-Methylanilide and N-methylbenzamide derivatives as phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors*. Bioorg Med Chem, 2013. **21**(19): p. 6053-62.
281. Schwan, G., et al., *Fluorine-containing 6,7-dialkoxybiaryl-based inhibitors for phosphodiesterase 10A: synthesis and in vitro evaluation of inhibitory potency, selectivity, and metabolism*. ChemMedChem, 2014. **9**(7): p. 1476-87.
282. Ho, G.D., et al., *The SAR development of dihydroimidazoisoquinoline derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia*. Bioorg Med Chem Lett, 2012. **22**(7): p. 2585-9.
283. Hu, E., et al., *Discovery of potent, selective, and metabolically stable 4-(pyridin-3-yl)cinnolines as novel phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors*. Bioorg Med Chem Lett, 2012. **22**(6): p. 2262-5.
284. Lau, J.K. and Y.K. Cheng, *An update view on the substrate recognition mechanism of phosphodiesterases: a computational study of PDE10 and PDE4 bound with cyclic nucleotides*. Biopolymers, 2012. **97**(11): p. 910-22.
285. Helal, C.J., et al., *Use of structure-based design to discover a potent, selective, in vivo active phosphodiesterase 10A inhibitor lead series for the treatment of schizophrenia*. J Med Chem, 2011. **54**(13): p. 4536-47.
286. Ho, G.D., et al., *The discovery of potent, selective, and orally active pyrazoloquinolines as PDE10A inhibitors for the treatment of Schizophrenia*. Bioorg Med Chem Lett, 2012. **22**(2): p. 1019-22.
287. Zhang, Z., et al., *Synthesis and in vitro evaluation of new analogues as inhibitors for phosphodiesterase 10A*. Eur J Med Chem, 2011. **46**(9): p. 3986-95.

-
288. Chappie, T.A., et al., *Discovery of a series of 6,7-dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A inhibitors*. J Med Chem, 2007. **50**(2): p. 182-5.
289. Verhoest, P.R., et al., *Discovery of a novel class of phosphodiesterase 10A inhibitors and identification of clinical candidate 2-[4-(1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-phenoxy-methyl]-quinoline (PF-2545920) for the treatment of schizophrenia*. J Med Chem, 2009. **52**(16): p. 5188-96.
290. Hennenberg, M., et al., *Inhibition of adrenergic and non-adrenergic smooth muscle contraction in the human prostate by the phosphodiesterase 10-selective inhibitor TC-E 5005*. The Prostate, 2016. **accepted for publication**.
291. Fujishige, K., J. Kotera, and K. Omori, *Striatum- and testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A*. Eur J Biochem, 1999. **266**(3): p. 1118-27.
292. Soderling, S.H., S.J. Bayuga, and J.A. Beavo, *Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(12): p. 7071-6.
293. Uckert, S., et al., *Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2484-90.
294. Calzetta, L., et al., *Effect of the mixed phosphodiesterase 3/4 inhibitor RPL554 on human isolated bronchial smooth muscle tone*. J Pharmacol Exp Ther, 2013. **346**(3): p. 414-23.
295. Venkatasamy, R. and D. Spina, *Novel relaxant effects of RPL554 on guinea-pig tracheal smooth muscle contractility*. Br J Pharmacol, 2016.
296. Uckert, S., et al., *Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue*. Urology, 2008. **71**(3): p. 526-30.
297. Angulo, J., et al., *Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck*. J Sex Med, 2012. **9**(9): p. 2293-306.
298. Buono, R., et al., *Sildenafil and tadalafil have synergistic inhibitory effects on nerve-mediated contractions of human and rat isolated prostates*. Eur J Pharmacol, 2014. **744**: p. 42-51.
299. Kedia, G.T., et al., *Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue*. Urology, 2009. **73**(6): p. 1397-401.
300. Uckert, S., et al., *Distribution and functional significance of phosphodiesterase isoenzymes in the human lower urinary tract*. World J Urol, 2005. **23**(6): p. 368-73.
301. Knebel, S.M., et al., *Synergistic effects of prostacyclin analogs and phosphodiesterase inhibitors on cyclic adenosine 3',5' monophosphate accumulation and adenosine 3'5' triphosphate release from human erythrocytes*. Exp Biol Med (Maywood), 2013. **238**(9): p. 1069-74.
302. Russwurm, M., et al., *NO/cGMP: the past, the present, and the future*. Methods Mol Biol, 2013. **1020**: p. 1-16.
303. Tanaka, Y., et al., *New insights into the intracellular mechanisms by which PGI2 analogues elicit vascular relaxation: cyclic AMP-independent, Gs-protein mediated-activation of MaxiK channel*. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 2004. **2**(3): p. 257-65.
304. Giuliano, F., et al., *The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol, 2013. **63**(3): p. 506-16.
305. Kortmann, B.B., et al., *Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials*. Urology, 2003. **62**(1): p. 1-9.
306. Lee, H.N., et al., *Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms*. Int J Clin Pract, 2014.
307. Kim, T.N., et al., *Reasons for prescription change of alpha1-blockers in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2014. **84**(2): p. 427-32.
308. Matsukawa, Y., et al., *Efficacy of sildenafil for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study*. J Urol, 2013. **189**(1 Suppl): p. S117-21.
309. Cindolo, L., et al., *Drug Adherence and Clinical Outcomes for Patients Under Pharmacological Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia: Population-based Cohort Study*. Eur Urol, 2014.

8 Abkürzungsverzeichnis

5-AR	5- α -Reduktase
α_1 -AR	α_1 -Adrenozeptoren
AUA	American Urological Association
bFGF	Basic Fibroblastic Growth Factor
BOO	Blasenauslassobstruktion
BPE	Benigne Prostaatvergrößerung
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPHII	Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index
BPO	Benigne Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BTX	Botulinum Toxin
cAMP	Zyklisches Adenosin-Mono-Phosphat
CC	Corpus cavernosum penis
cGK	cGMP-abhängige Proteinkinase
cGMP	Zyklisches Guanosin-Mono-Phosphat
DAG	Diacylglycerin
DHT	Dihydrotestosteron
DMSO	Dimethylsulfoxid
DO	Detrusor-Überaktivität
DRU	digital rektale Untersuchung
ED	erektile Dysfunktion
EFS	Elektrische Feldstimulation
EGF	epidermal growth factor
ET-1	Endothelin 1
ET-2	Endothelin 2
ET-3	Endothelin 3
ET(A)	Endothelinrezeptor A

ET(B)	Endothelinrezeptor B
FSAD	Female-Sexual-Arousal-Disorder
G	Gramm
GC	Guanylat-Cyclase
GTP	Guanosintriphosphat
GTPase	Guanosintriphosphatase
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
IP3	Inositol-1,4,5-triphosphat
IPSS	Internationaler Prostata Symptom Score
IRAG	Ins(1,4,5,)P3-Receptor-associated-cGKI-Substrate
KCl	Kaliumchlorid
KH-1	Krebs-Henseleit-Lösung 1
KH-2	Krebs-Henseleit-Lösung 2
Ki	Hemmkonzentration
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
mACH	Muskarinerge Acetylcholin-Rezeptor
MLC	Myosin-Leichtketten
MLCK	Myosin-Leichtketten-Kinase
MLCP	Myosin-Leichtketten-Phosphatase
mN	Millonewton
NA	Noradrenalin
NO	Stickstoffmonoxid
OAB	Überaktive Blase – Overactive Bladder
PAH	Pulmonale Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pBPH	Patholog.-histologisch beurteilte benigne Prostata Hyperplasie
PDE	Phosphodiesterase
PDE1-11	Phosphodiesterase Typ 1-11
PDE5-Inhibitoren	Phosphodiesterase 5-Inhibitoren
PE	Phenylephrin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PIP2	Phosphatidylinositol-bis-phosphat
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SEM	Mittelwert mit seinem Standardfehler
T _{1/2}	Halbwertszeit
TGF	Transforming Growth Factor
TH	Tyrosinhydroxylase
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TXA ₂	Thromboxan
TXA ₂ R	Thromboxanrezeptor

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Zusammenhänge von LUTS, BPE, BPO und BOO bei BPS. Übernommen von [20]. Die „drei Ringe von T. Halde“ [22].	14
Abbildung 2: Ursachen von LUTS [24].....	19
Abbildung 3: Schematische Darstellung der durch den α_{1A} -Adrenozeptor ausgelösten Kontraktion. An dem α_{1A} Adrenozeptor mit sieben Transmembrandomänen sind G-Proteine gekoppelt. Intrazelluläre Signalwege führen über PLC und Ca_{2+} sowie PKC und RhoA/ Rho-Kinase zur glattmuskulären Kontraktion.	39
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Signalwege und Regulation von cAMP und cGMP im Urogenitaltrakt	43
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Organbadaufbaus. Aus: Hennenberg, M.: „Physikalische und molekularbiologische Methoden in der medizinischen Forschung“, Nummer im Vorlesungsverzeichnis: 7C4002 (Ringvorlesung, Wahlveranstaltung LMU,) LIFE-Zentrum, Ludwig-Maximilians Universität München	57
Abbildung 6: Strukturformel von Noradrenalin.....	62
Abbildung 7: Strukturformel von Phenylephrin.	62
Abbildung 8: Strukturformel von U46619	63
Abbildung 9: Die Aminosäuresequenzen von den Endothelinen 1-3 [250].	64
Abbildung 10: Strukturformel von TC-E5005, 2-Methoxy-6,7-dimethyl-9-propyl-imidazol[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine [236].....	65
Abbildung 11: Strukturformel von Tadalafil, (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpyrazino[1,2:1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione [252].	66
Abbildung 12: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die EFS-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 13 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # p<0,05 für TC-E 5005 vs. DMSO).....	74

Abbildung 13: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 10 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # p<0,05 für TC-E 5005 vs. DMSO).	75
Abbildung 14: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Phenylephrin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 11 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # p<0,05 für TC-E 5005 vs. DMSO).	76
Abbildung 15: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Endothelin-1-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 5 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).	78
Abbildung 16: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Endothelin-2-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n= 7 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).	79
Abbildung 17: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die Endothelin-3-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n=6 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM; # p<0,05 für TC-E 5005 vs. DMSO).	80
Abbildung 18: Effekte von TC-E 5005 (500 nM) auf die U46619-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 4 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der TC-E 5005-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pm SEM).	81

<i>Abbildung 19: Effekte von Tadalafil (10 μM) auf die EFS-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe. Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 5 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der Tadalafil-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe (DMSO) zugeordnet wurden (Mittelwerte \pmSEM; # $p < 0,05$ für Tadalafil vs. DMSO).</i>	82
<i>Abbildung 20: Effekte einer Tadalafil (10 μM)/TC-E 5005 (500 nM)-Kombination auf die EFS-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe; Vergleich mit Tadalafil alleine (10 μM). Gezeigt sind Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 5 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata beiden Gruppen zugeordnet wurden (Mittelwerte \pmSEM).</i>	83
<i>Abbildung 21: Effekte einer Tadalafil (10 μM)/TC-E 5005 (500 nM)-Kombination auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe; Vergleich mit Tadalafil alleine (10 μM). Gezeigt sind die Ergebnisse aus Versuchen mit Prostatae von n = 5 Patienten, wobei Gewebe aus jeder Prostata beiden Gruppen zugeordnet wurden (Mittelwerte \pmSEM).</i>	84
<i>Abbildung 22: TC-E 5005 hemmt die Kontraktion von humanem Prostatagewebe. Ein erhöhter glattmuskulärer Tonus in der Prostata beeinträchtigt bei Patienten mit einer BPH oft die Blasenentleerung und führt so zu Miktionsbeschwerden (Symptome des unteren Harntraktes, LUTS). Es scheint daher möglich, dass TC-E 5005 in vivo zu Verbesserungen der Blasenentleerung, bzw. zu Verbesserungen von LUTS führen könnte.</i>	86

10 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Zelltyp [15].</i>	8
<i>Tabelle 2: Risikoabschätzung bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [16].</i>	9
<i>Tabelle 3: Terminologie benigner Veränderungen und Erkrankungen der Prostata.</i>	12
<i>Tabelle 4: Studien mit Phosphodiesterase-Inhibitoren in Bezug auf verschiedene Agonisten bei humanem Prostatagewebe</i>	42
<i>Tabelle 5: PDE-Isoenzyme und ihr Vorkommen im männlichen und weiblichen Urogenitaltrakt</i>	44
<i>Tabelle 6: Ablauf des Organbadversuchs</i>	67
<i>Tabelle 7: Pipettierschema für Phenylephrin und Noradrenalin</i>	68
<i>Tabelle 8: Pipettierschema von U46619</i>	69
<i>Tabelle 9: Pipettierschema von den Endothelinen 1 und 3</i>	69
<i>Tabelle 10: Pipettierschema von Endothelin 2</i>	70
<i>Tabelle 11: Applizierte Stromimpulse während der EFS-Versuche</i>	70
<i>Tabelle 12: Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung 1</i>	72
<i>Tabelle 13: Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung 2</i>	72
<i>Tabelle 14: Finale Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung bei einem konstanten pH-Wert von 7,4 und Begasung mit Carbogen</i>	72

11 Danksagung

An erster Stelle gilt mein größter Dank Herrn PD Dr. rer. nat. Martin Hennenberg, der diese Arbeit erst möglich machte und mir bei der Arbeit im urologischen Forschungslabor stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung zur Seite stand.

Ebenso gebührt der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU, besonders dem Direktor Herrn Prof. Dr. med. C. Stief sowie dem Leiter des urologischen Forschungslabors Herrn Prof. Dr. med. C. Gratzke großer Dank.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Doktorandenvorgänger Alexander Tamalunas und Dr. Wang für die freundliche Aufnahme in das Team, das geduldige Einarbeiten und die vielen hilfreichen Tipps am Anfang unserer Arbeit.

Außerdem danke ich meinem Mitdoktoranden Patrick Keller für die zahlreichen und unermüdlichen Fachgespräche, Ratschläge und Anmerkungen, durch die wir auf unserem Weg zur Fertigstellung unserer Arbeiten immer wieder neue Ansätze und Aspekte entdeckten. Aber auch unsere vielen nicht-wissenschaftlichen und motivierenden Gespräche haben sehr zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Ein ganz besonderer Dank geht an alle Mitarbeiter des urologischen Forschungslabors, insbesondere Anna Ciotkowska, für die außerordentlich gute Zusammenarbeit. Diese Arbeit wäre ohne ihre Hilfe nicht möglich gewesen, weshalb ich mich bei allen recht herzlich bedanken möchte.

Allen Mitarbeitern des pathologischen Instituts der LMU bin ich sehr dankbar für die gute Unterstützung sowie die angenehme Zusammenarbeit.

Daneben soll hier Herrn Otto Scherer für die kritische Auseinandersetzung und konstruktive Durchsicht meiner Arbeit gedankt werden.

An dieser Stelle möchte ich auch besonders meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Schwester Theresa und meinem Freund Johannes für ihre unermüdliche Stärkung und Motivierung danken sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

12 Eidesstattliche Versicherung

Schott, Melanie

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Effekte des Phosphodiesterase 10A-Inhibitors TC-E 5005 auf den glattnuskulären Tonus der humanen Prostata“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 20.11.2019

Melanie Schott

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Eidesstattliche Versicherung Stand: 31.01.201

